



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”
TÍTULO

“ASOCIACION ENTRE EL INMUNOFENOTIPO DE ACUERDO A LA CLASIFICACION
DE FREIBURG Y CITOPENIAS AUTOINMUNES EN PACIENTES CON
INMUNODEFICIENCIA COMUN VARIABLE”

PROCOLO DE TESIS DE POSGRADO

PRESENTA

DR. MARIO GABRIEL RODRIGUEZ LOPEZ.
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

ASESORES

MC. MAURA ESTELA NOYOLA GARCÍA.
DR. CARLOS EDUARDO CONTRERAS GARCIA.
DRA. PATRICIA MARIA O´FARRIL ROMANILLOS.
DR. GUSTAVO JONY RAMOS BLAS.

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO DE 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

"ASOCIACION ENTRE EL INMUNOFENOTIPO DE ACUERDO A LA CLASIFICACION DE FREIBURG Y CITOPENIAS AUTOINMUNES EN PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIA COMUN VARIABLE"

INSTITUTO MEXICANO DE SEGURIDAD SOCIAL
30 JUL 2018
DIRECCION DE INVESTIGACIONES



DRA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI, IMSS



DR JUAN CARLOS ANDA GARAY
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI, IMSS



MC. MAURA ESTELA NOYOLA GARCIA
TUTOR DE TESIS
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE M. INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI, IMSS



DR. CARLOS EDUARDO CONTRERAS GARCIA
TUTOR DE TESIS
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE M. INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI, IMSS



DRA. PATRICIA MARIA O'FARRIL ROMANILLOS
TUTOR DE TESIS
ESPECIALIDAD EN INMUNOLOGIA CLINICA Y ALERGIA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INMUNOLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI, IMSS



DR. GUSTAVO JONY RAMOS BLAS
TUTOR DE TESIS
ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGIA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI, IMSS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro CUP-EPHS 17 CI 89 015 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Martes, 09 de julio de 2019

Dr. MAURA ESTELA NOYOLA GARCIA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarte, que el protocolo de investigación con título **ASOCIACION ENTRE EL INMUNOFENOTIPO DE ACUERDO A LA CLASIFICACION DE FREIBURG Y CIOTENIAS AUTOINMUNES EN PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIA COMUN VARIABLE** que sometí a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Numero de Registro Institucional

H-2019-3601-153

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo o su curso. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis maestros y tutores, que con su ejemplo, día a día me han enseñado que la dedicación, humildad y el procurar siempre el bien del paciente, son los pilares fundamentales en nuestra práctica diaria como médico internista.

Agradezco a Jesús Mario, María Angélica y Jorge Luis por todo su apoyo y ser siempre incondicionales.

ÍNDICE

1.-	Marco teórico	09
2.-	Justificación.....	15
3.-	Pregunta de investigación.....	16
4.-	Objetivos.....	16
5.1	Objetivos generales	16
5.2	Objetivos específicos.....	16
5.-	Material y métodos	17
5.1	Diseño del estudio	17
5.2	Universo de trabajo	17
5.4	Muestreo	17
5.4.2	Tamaño de la muestra	17
5.4.3	Criterios de selección	18
5.5	Definición de variables y escalas de medición.....	19
5.6	Metodología y procedimientos	24
5.7	Análisis estadístico.....	24
6.-	Implicaciones éticas	25
7.-	Recursos financieros y factibilidad	25
7.1	Recursos humanos	25
7.2	Recursos materiales	26
7.3	Recursos financieros	26
7.4	Aspectos de bioseguridad	26
8.-	Resultados.....	27
9.-	Discusión.....	32
10.-	Conclusiones.....	34
11.-	Bibliografía.....	35
8.-	Anexos	37
8.1	Cronograma de actividades.....	37
8.2	Formato de consentimiento informado	38
8.3	Formato de hoja de recolección de datos	43

RESUMEN

“ASOCIACION ENTRE EL INMUNOFENOTIPO DE ACUERDO A LA CLASIFICACION DE FREIBURG Y CITOPENIAS AUTOINMUNES EN PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIA COMUN VARIABLE”

ANTECEDENTES: La Inmunodeficiencia común variable (IDCV) es la inmunodeficiencia primaria más común en adultos. Los trastornos autoinmunes ocurren en aproximadamente 20 a 30% de pacientes con Inmunodeficiencia común variable. El desorden autoinmune más frecuente en IDCV son las citopenias autoinmunes (20%), incluyendo púrpura trombocitopénica inmune (PTI) y anemia hemolítica autoinmune (AHA). La clasificación Freiburg para pacientes con IDCV, permite distinguir pacientes con diferenciación alterada de las células B de memoria.

OBJETIVOS: Clasificar el inmunofenotipo observado en pacientes con inmunodeficiencia común variable de acuerdo con la clasificación de Freiburg, y determinar si existe asociación con la presencia de citopenias autoinmunes.

METODOLOGÍA: Se trata de un estudio Observacional, transversal y analítico. Se realizó en pacientes mayores de 18 años, de cualquier género con diagnóstico de Inmunodeficiencia común variable atendidos en el servicio de Inmunología y alergia del CMN Siglo XXI, que cuenten con seguimiento médico en dicha unidad.

RESULTADOS: Los pacientes con IDCV con inmunofenotipo Ia tuvieron prevalencia de citopenias autoinmunes en 83.3%, los pacientes con inmunofenotipo Ib tuvieron prevalencia de 55.6 y los pacientes con inmunofenotipo II tuvieron prevalencia de 50% de citopenias autoinmunes. Se observó una asociación estadísticamente significativa ($p=0.0003$), entre la presencia de esplenomegalia y citopenias autoinmunes.

CONCLUSIONES: Existe un mayor riesgo de cursar con una citopenia autoinmune en paciente con inmunofenotipo Ia de la clasificación de Freiburg en pacientes con diagnóstico de IDCV. De acuerdo a lo observado, la esplenomegalia es un hallazgo muy frecuente en pacientes con IIDCV y citopenias autoinmunes, por lo que también se deberá tipificar la presencia de citopenias en pacientes con IDCV y este hallazgo imagenológico como medida de tamizaje.

DATOS DEL ALUMNO	
Apellido paterno Apellido materno Nombre Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera No. de cuenta Correo electrónico	Rodríguez López Mario Gabriel Teléfono: 871- 391-38-98 Residente de Medicina Interna de Centro Médico Nacional Siglo XXI Universidad Juárez del Estado de Durango Matricula 98389719 mariordz1989@gmail.com
DATOS DE LOS ASESORES	
Apellido paterno Apellido materno Nombre	Dra. Maura Estela Noyola García Médico Internista, Médico adscrito al servicio de Medicina Interna Centro Médico Nacional Siglo XXI Correo Electrónico: mnoyola.g@gmail.com. Tel 5549441132.
Apellido paterno Apellido materno Nombre	Dr. Carlos Eduardo Contreras García Médico Internista, Médico adscrito al servicio de Medicina Interna Centro Médico Nacional Siglo XXI Correo Electrónico: drcecg@gmail.com. Tel 5530202246.
Apellido paterno Apellido materno Nombre	Dra. Patricia María O´Farril Romanillos Medico alergólogo e Inmunólogo, Médico adscrito al servicio de Inmunología Clínica y Alergias Centro Médico Nacional Siglo XXI Correo Electrónico: patyfritzenwalden@hotmail.com. Tel 5543457998.
Apellido paterno Apellido materno Nombre	Dr. Gustavo Jony Ramos Blas Médico Hematólogo, Médico adscrito al servicio de Hematología Centro Médico Nacional Siglo XXI Correo Electrónico: dr.ramosblas@gmail.com Tel. 5536666670.
DATOS DE LA TESIS	
Título	ASOCIACION ENTRE EL INMUNOFENOTIPO DE ACUERDO A LA CLASIFICACION DE FREIBURG Y CITOPENIAS AUTOINMUNES EN PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIA COMUN VARIABLE 2019
No. de páginas	44 paginas
Año	2019
Número de registro	R-2019-3601-153

MARCO TEORICO

La Inmunodeficiencia común variable (IDCV) es la inmunodeficiencia primaria más común en adultos. Se caracteriza por inmunoglobulinas en niveles bajos y a la disminución en la respuesta a antígenos proteicos o polisacáridos (1). Con base en los criterios de la ESID, el diagnóstico de IDCV se considera probable en pacientes con marcada disminución de niveles de IgG (al menos 2 derivaciones estándar debajo de la media para la edad) y marcado decremento en al menos un isotipo de IgA o IgG, más inicio de inmunodeficiencia después de los dos años, ausencia de isohemaglutininas y/o pobre respuesta a vacunas, así como exclusión de otras causas definidas de hipogamaglobulinemia como fármacos, infecciones, malignidad, enfermedad genética, pérdida de proteínas o hipercatabolismo. En cerca del 20% de pacientes con IDCV la primera manifestación de la enfermedad no se representa con infección, pero sí con manifestaciones inflamatorias, autoinmunes o neoplasias (2).

Los trastornos autoinmunes ocurren en aproximadamente 20 a 30% de pacientes con Inmunodeficiencia común variable, con ligera predominancia femenina. Autoanticuerpos y células B auto-reactivas pueden de hecho ser detectados en pacientes en quienes las inmunoglobulinas séricas totales son muy bajas y en quienes la respuesta a antígenos está severamente comprometida (3). El desorden autoinmune más frecuente en IDCV son las citopenias autoinmunes (20%), incluyendo púrpura trombocitopénica inmune (PTI) y anemia hemolítica autoinmune (AHAI). Se ha estimado que la PTI se desarrolla en el 8% de pacientes y AHAI en 5%, 4.2% de pacientes presentan ambas (síndrome de Evans). La neutropenia autoinmune aparentemente es menos común que PTI o AHA, siendo observada hasta en 3% de pacientes con IDCV. Estas manifestaciones autoinmunes están fuertemente asociadas con desordenes infiltrativos linfocíticos policlonales, incremento en

la IgM sérica y decremento en niveles de IgE (3). En más de 60% de pacientes con IDCV, el diagnóstico de citopenia puede preceder por muchos años la detección de hipogamaglobulinemia (4).

La inmunoglobulina IV aparentemente reduce la frecuencia y recurrencia de PTI y AHAI, indicando la posibilidad de tratamiento de inmunodeficiencia y autoinmunidad simultáneamente (5).

Un importante número de pacientes con IDCV muestran alteraciones en el desarrollo de los linfocitos B, tanto células plasmáticas como de memoria, mientras que las células B maduras están presentes en número normal.

Alrededor de 90 % de los pacientes con IDCV muestra un número células B normales, 5 a 10 % muestra reducción y solo 1 %, ausencia de estas. Determinar la presencia y tipo de las células B transicionales en los pacientes con IDCV constituye un factor pronóstico de la enfermedad. El incremento de las células B transicionales se asocia con linfadenopatía; en contraparte, el aumento de las células B CD21^{low} se relaciona con esplenomegalia, enfermedad granulomatosa y pronóstico pobre (6).

El número de células B CD21^{low} circulantes incrementa en enfermedades autoinmunes, apoyando la asociación con autoinmunidad. Warnatz et al. (7) demostraron que pacientes en quienes tenían un número reducido de células B memoria y proporción incrementada en células B periféricas CD21, tienen frecuencia incrementada de esplenomegalia y autoinmunidad.

La ruptura de autotolerancia y la auto-reactividad potenciada en IDCV puede estar causada por la pérdida de la homeostasia inmunológica regulatoria del microambiente de las células B (8). Una característica reportada en IDCV ha sido la falla en la diferenciación y cambio en la recombinación de clase de las células B. El bajo nivel de células B maduras en la circulación periférica implica una reducción en la producción de inmunoglobulinas. Esto

podría llevar a inferir que los pacientes con IDCV con autoinmunidad pueden tener características distintivas comparados con aquellos sin autoinmunidad, por ejemplo, una deficiencia de isotipo diferenciado de células B memoria. Las células B CD21^{low} comprenden una gran proporción de clonas autorreactivas (1). Las células B de memoria, específicamente las que presentan cambio de isotipo, son fundamentales para las respuestas de anticuerpos dependientes de células T en el centro germinal y se ha encontrado que hasta 80 % de los pacientes con IDCV presentan defectos en el centro germinal y, por ende, en las células B de memoria, lo que ha demostrado que en este grupo de pacientes favorece el desarrollo de comorbilidades concomitantes como linfadenopatías, esplenomegalia, autoinmunidad y enfermedad granulomatosa, por lo cual se han realizado múltiples clasificaciones que utilizan en común a las células B de memoria para intentar realizar una clasificación de pacientes con IDCV y de establecer factores pronósticos (6). El esquema de clasificación original se basó en el fenotipo de células B, que estratificaba a los pacientes de acuerdo con la producción de anticuerpos in vitro, de esta manera se dividían en tres grupos: sin producción de inmunoglobulinas, producción solo de IgM o producción normal de inmunoglobulinas M y G (IgM e IgG).

Debido a que estas categorías solo reflejaban la presencia o ausencia de células B de memoria con o sin cambio de isotipo en la sangre periférica, en la actualidad se usan marcadores de superficie de las células B periféricas para agruparlos (9).

En 2002 se realizó la clasificación de Warnatz, que utiliza marcadores de memoria presentes en células B como CD27, CD21 y CD19:

- Grupo Ia: Presenta porcentajes muy bajos de células B de memoria con cambio de isotipo; 100 % de los pacientes presenta esplenomegalia y 60 % manifiesta citopenia autoinmune, con alteraciones en el centro germinal.
- Grupo Ib: Solo 7.7 % muestra asociación con vitiligo y anemia perniciosa.

- Grupo II: Los pacientes pueden cursar con incremento en la proliferación o decremento en la apoptosis.

Posteriormente, un grupo alemán estableció la clasificación Freiburg para pacientes con IDCV, que permite distinguir pacientes con diferenciación alterada de las células B de memoria dependiente de alteraciones en el centro germinal con defectos en la diferenciación temprana de células B preváricas. Agrupa a los pacientes en tres grupos:

- Tipo I < 0.4 % de linfocitos B CD27+IgM-IgD-.
 - Ia: células B CD21low > 20 %.
 - Ib: células B CD21low < 20 %.
- Tipo II > 0.4 % de células B de memoria con cambio de isotipo.

Los pacientes portadores de IDCV ubicados en el grupo Ia muestran mayor prevalencia de citopenias autoinmunes y esplenomegalia.

Piqueras et al. propusieron la clasificación de París, acorde con la presencia de células B de memoria, formando tres grupos:

- Grupo MB0, con prácticamente ausencia de células B de memoria.
- Grupo MB1, con defecto en células B de memoria con cambio de isotipo, pero valores normales de células B de memoria sin cambio de isotipo.
- Grupo MB2, con células B de memoria normales,

La última clasificación tuvo menos impacto como factor predictivo de complicaciones clínicas en pacientes con IDCV, por lo que no se utilizó de forma global (6).

El fenotipo de pacientes con IDCV ha sido motivo de estudio en los últimos años. Al respecto, Abolhassani et al (10), revisaron las historias clínicas de todos los pacientes diagnosticados de IDCV del Medical Center Hospital de Teherán de 2000-2010. Los

pacientes fueron clasificados en dos grupos: con y sin enfermedades autoinmunes asociadas. El objetivo del estudio fue describir los hechos clínicos del fenotipo autoinmune en pacientes con IDCV. De los 52 pacientes estudiados, un 26.9% (14 pacientes) habían mostrado al menos una manifestación de enfermedad autoinmune durante el periodo del estudio. Las citopenias autoinmunes y la artritis reumatoide juvenil fueron las manifestaciones más frecuentes. Ellos encontraron asociaciones significativas entre enfermedades infiltrativas polilinfocíticas ($p=0.017$), incremento de niveles de IgM sérica ($p<0.001$) y disminución de cifras de IgE ($p=0.04$) con desarrollo de autoinmunidad, así como una disminución de las células B memoria ($p<0.001$).

Del registro francés DEFI (1), un largo estudio europeo de 311 pacientes con IDCV, reveló 55 pacientes con citopenias autoinmunes y 61 pacientes con evidencia clínica o serológica de otras enfermedades autoinmunes. El estudio también encontró un incremento en el porcentaje de células B CD21 en citopenias autoinmunes asociadas a IDCV. Un estudio de 52 pacientes con IDCV, de los cuales 14 tuvo al menos una manifestación de autoinmunidad durante el periodo de seguimiento, se encontró que aquellos con enfermedad autoinmune tuvieron niveles séricos de IgM mayores y una reducción en las células B memoria diferenciadas.

Aunque el mecanismo patológico de la IDCV parece estar relacionado con defectos en la producción de inmunoglobulinas, los defectos de subgrupos de células T también han sido descritos, como la reducción de células T-reg, CD4 reducidas e incremento en células T CD81. Finalmente, la frecuencia y función supresora de las células T reguladoras están alteradas en estos pacientes (4).

En un estudio en 2016, Barsotti (10) reportó un decremento en la producción reguladora de IL-10 de células B en pacientes con IDCV. Múltiples defectos en el sistema inmunológico innato, incluyendo mal funcionamiento de células natural killer, macrófagos, monocitos y

células dendríticas, han sido descritas en pacientes con IDCV, incluyendo maduración y función defectuosa de células dendríticas.

En otro estudio, Azizi et al (11) analizaron de manera retrospectiva una cohorte de 471 pacientes con inmunodeficiencia primaria de anticuerpos (IPA) en el que se recogió información demográfica, registros clínicos y datos de laboratorio para investigar las complicaciones autoinmunes. Ellos encontraron trastornos autoinmunes como la primera presentación de inmunodeficiencia en 11 pacientes (2,5%), historia de autoinmunidad en 125 pacientes durante el curso de la enfermedad (26.5%). La frecuencia de autoinmunidad en IDCV (32,0%) fue mayor que en otras formas de IPA. Las manifestaciones autoinmunes más comunes fueron enfermedad autoinmune gastrointestinal y citopenias autoinmunes. Entre los pacientes con autoinmunidad, 87 pacientes (69.6%) tenían antecedentes de un trastorno autoinmune, mientras que 38 pacientes (30.4%) tenían antecedentes de autoinmunes múltiples. Comparando la frecuencia de T regs en pacientes con IPA con autoinmunidad demostraron que los pacientes con autoinmunidad múltiple tenían T regs más bajos que aquellos con autoinmunidad única ($p = 0.017$).

El estudio más reciente se llevó a cabo en el 2018, Gutiérrez et al (12), realizaron un análisis retrospectivo de 870 pacientes de origen hispano-americano con IDCV incluidos en el registro de la Red de Inmunodeficiencias de Estados Unidos (USIDNET), en el que se incluyeron datos clínicos características (edad, sexo, etnia, diagnóstico reumatológico y comorbilidades), historia infecciosa y el inmunofenotipo básico (niveles séricos de inmunoglobulinas, células B CD19^{low} y células CD4/CD8) en los pacientes con IDCV y trastornos reumáticos. Se encontraron trastornos específicos incluidos: inflamación y artritis ($n = 18$), síndrome de Sjögren ($n = 11$), LES ($n = 8$), síndrome de Raynaud ($n = 8$), vasculitis ($n = 9$), EMTC ($n = 3$) y otros ($n = 5$). En menos de un tercio de los pacientes, una condición reumatológica se asoció con complicación inflamatoria adicional o malignidad. Con respecto

a los parámetros del genofenotipo comparados (recuentos de células B CD19low, CD4 / CD8 ratio, IgA y IgM), no se detectaron diferencias significativas entre todos los grupos, a diferencia de los estudios anteriores.

El único antecedente hecho en esta unidad es el realizado por O'Farrill-Romanillos et al (13) en 2012. Se trató de un estudio retrospectivo efectuado en 18 pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable, atendidos en la Clínica de Inmunodeficiencias del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI, de México, DF, en el periodo de marzo a julio de 2012. Los pacientes tenían tratamiento sustitutivo con inmunoglobulina humana intravenosa. Se estudiaron 11 mujeres y 7 hombres, con edades entre 19 y 66 años. Seis de los 18 pacientes tuvieron enfermedades autoinmunitarias.

La mitad correspondieron a enfermedades autoinmunitarias hematológicas: púrpura trombocitopénica idiopática, cuatro pacientes y síndrome de Evans en un paciente. En tres casos los pacientes tuvieron, conjuntamente, otras enfermedades autoinmunitarias, como: enfermedad celiaca, vitíligo e hipoparatiroidismo autoinmunitario. En este grupo de estudio, la prevalencia de enfermedades autoinmunitarias fue de 33.3%, mayor que la prevalencia mundial reportada, además no se mostró diferencia de género respecto a la prevalencia de citopenias autoinmunes, a diferencia del resto de literatura, en que es más prevalente en mujeres. Sin embargo, no se describió el inmunofenotipo de estos pacientes, ni su clasificación de acuerdo a este.

JUSTIFICACION

Los trastornos autoinmunes ocurren en aproximadamente 20 a 30% de pacientes con Inmunodeficiencia común variable, las citopenias autoinmunes son las más comunes de este tipo de manifestaciones. Autoanticuerpos y células B auto-reactivas pueden de hecho

ser detectados en pacientes en quienes las inmunoglobulinas séricas totales son muy bajas y en quienes la respuesta a antígenos está severamente comprometida.

El estudio del inmunofenotipo de autoinmunidad en pacientes con inmunodeficiencia común variable, busca el objetivo principal de identificar los nexos que existen en las inmunodeficiencias primarias de anticuerpos y trastornos sistémicos autoinmunes, permitiendo un mejor entendimiento en estos dos grupos de enfermedades, y dejar el preámbulo a nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas en pacientes con IDCV.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es asociación entre el inmunofenotipo de acuerdo con la clasificación de Freiburg y la prevalencia de citopenias autoinmunes en pacientes con inmunodeficiencia común variable?

OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES

1. Clasificar el inmunofenotipo observado en pacientes con inmunodeficiencia común variable de acuerdo con la clasificación de Freiburg, y determinar si existe asociación con la presencia de citopenias autoinmunes.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Describir las características demográficas de pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencia común variable y citopenias autoinmunes; como edad al

momento del diagnóstico, tiempo de evolución, comorbilidades asociadas, tipo de tratamiento)

2. Describir la asociación en el tiempo entre el diagnóstico de IDCV y la presencia de citopenias autoinmunes
3. Determinar la presencia de otras enfermedades autoinmunes y su asociación con citopenias autoinmunes

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Observacional, transversal y analítico.

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes atendidos y en seguimiento en UMAE Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) hasta junio de 2019 con diagnóstico de Inmunodeficiencia común variable.

MUESTRA: Sujetos mayores de 18 años, de cualquier género con diagnóstico de Inmunodeficiencia común variable atendidos en el servicio de Inmunología y alergia del CMN Siglo XXI, que cuenten con seguimiento médico en dicha unidad.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos prevalentes, tomando todos aquellos sujetos con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable que fueron atendidos en el

UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI hasta diciembre de 2018.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con diagnóstico consignado en el expediente clínico de Inmunodeficiencia común variable de acuerdo con los criterios sugeridos por la Sociedad Europea para las Inmunodeficiencias (ESID) y que se encuentran en seguimiento por el servicio de inmunología y alergias y/o medicina interna.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Que hayan firmado el consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que perdieron el seguimiento definido como ausencia de valoración en consulta externa del servicio de inmunología y alergias y/o medicina interna por más de 12 meses.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes con expediente incompleto.
- Pacientes que retiren su consentimiento informado para el estudio.

DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

1. Variables Independientes.

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN
Edad	Cuantitativa continua	De intervalo	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo	Se refiere al número de años cumplidos desde el nacimiento hasta el momento del estudio	Numérico/Años
Género	Cualitativa nominal	Dicotómica	Grupo al que pertenece cada individuo de cada sexo, entendido este desde un punto de vista sociocultural en lugar de exclusivamente biológico.	Se refiere al género asignado desde el nacimiento y consignado en el expediente clínico	Masculino/ Femenino
Edad al diagnóstico de IDCV	Cuantitativa continua	De intervalo	Edad en la que se realizó el diagnóstico de Inmunodeficiencia común variable	Se refiere al número de años cumplidos en que se realizó el diagnóstico de IDCV	Numérico/ años
Tiempo de evolución IDCV	Cuantitativa continua	De intervalo	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de Inmunodeficiencia común variable	Se refiere al número de años cumplidos desde el diagnóstico de IDCV hasta el momento del estudio	Numérico/ años
Índice de comorbilidad de Charlson (CCI)	Cuantitativa discreta	Ordinal	Es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, en dependencia	Se refiere a la escala utilizada para valorar la presencia de comorbilidades	Numérico

			de la edad en que se evalúa, y de las comorbilidades del sujeto. Además de la edad, consta de 19 ítems, que si están presentes, se ha comprobado que influyen de una forma concreta en la esperanza de vida del sujeto.	s asociadas a IDCV.	
Inmunofenotipo	Cualitativa nominal	Ordinal	Es el conjunto de características inmunológicas de inmunohistológicas de un grupo de células.	Se refiere a las características celulares de pacientes con IDCV. Se clasificarán de acuerdo a la clasificación Freiburg que permite distinguir pacientes con diferenciación alterada de las células B de memoria dependiente de alteraciones en el centro germinal con defectos en la diferenciación temprana de células B. Agrupa a los pacientes en tres grupos: <ul style="list-style-type: none"> • Tipo I < 0.4 % de linfocitos B CD27+IgM-IgD- - la: células B 	Tipo Ia/Tipo Ib/Tipo II

				<p>CD21low > 20 %.</p> <p>- lb: células B CD21low < 20 %.</p> <p>• Tipo II > 0.4 % de células B de memoria con cambio de isotipo.</p>	
--	--	--	--	--	--

2. Variables dependientes

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN
Anemia Hemolítica Autoinmune (AHA)	Cualitativa nominal	Dicotómica	Las AHA son un grupo heterogéneo de enfermedades en las que la vida media del eritrocito es acortada por destrucción aumentada, ya sea dentro del vaso sanguíneo o por el sistema mononuclear-fagocítico en el bazo, generalmente la médula ósea conserva su capacidad regenerativa	Se refiere a los pacientes incluidos en el estudio con diagnóstico previo de anemia hemolítica autoinmune o con criterios biológicos y bioquímicos de dicha entidad, los cuales con base en los criterios de la Sociedad Británica de Hematología 2017, que incluye: 1. Presencia de hemólisis, definida por parámetros de laboratorio como Bilirrubina no conjugada incrementada, cuenta de reticulocitos	Sí/No

				<p>elevada, DHL elevada, Haptoglobina disminuida, Frotis de sangre periférica con esferocitos, aglutinación o policromasia, Examen general de orina positivo para sangre, con ausencia de eritrocitos y hemoglobinuria.</p> <p>2. Presencia de autoinmunidad, definida por la positividad de un test directo de antiglobulina (prueba de Coombs directo) positivo. Se deben reunir dichas características en el contexto clínico del paciente (14).</p>	
Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)	Cualitativa nominal	Dicotómica	La púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI), también denominada púrpura trombocitopénica inmune es una enfermedad hemorrágica caracterizada por la destrucción prematura de plaquetas debido a la unión de un autoanticuerpo, habitualmente	Se refiere a los pacientes incluidos en el estudio con diagnóstico previo de púrpura trombocitopénica inmune, de acuerdo a las definiciones de la Sociedad Americana de Hematología en 2011: Cuenta plaquetaria menor de $100 \times 10^9/L$ en ausencia de otras causas asociadas a	Sí/No

			de la clase IgG, a las glucoproteínas plaquetarias (GPIIb-IIIa) y la posterior depuración por el sistema fagocítico mononuclear	desarrollo de trombocitopenia, principalmente virus Hepatitis C y VIH en adultos. Así mismo, de acuerdo a estas recomendaciones, el aspirado de médula ósea no se considera necesario en pacientes que se presentan sólo con trombocitopenia (15).	
Síndrome de Evans	Cualitativa nominal	Dicotómica	El síndrome de Fisher-Evans es la manifestación de una anemia hemolítica inmunitaria que puede ser simultánea o subsecuente a trombocitopenia inmunitaria; en ocasiones puede acompañarse de neutropenia inmunitaria.	Se refiere a los pacientes incluidos en el estudio con diagnóstico previo de síndrome de Evans, definido desde su descripción como el desarrollo simultáneo o secuencial de Anemia hemolítica autoinmune y púrpura trombocitopénica inmune, con o sin neutropenia inmune en ausencia de una causa subyacente (16).	Sí/No

METODOLOGÍA Y PROCEDIMIENTOS

MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y PROCEDIMIENTOS

- Una vez aprobado el protocolo por la Comisión Local de Ética e Investigación en salud, se solicitó consentimiento informado a todos los pacientes de la clínica de IDCV para la revisión de expedientes.
- Se revisaron expedientes clínicos para documentar detalles con respecto al tiempo de diagnóstico, tratamiento, evolución, diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia inmune primaria y Síndrome de Evans.
- La clasificación del Inmunofenotipo ya está establecida en todos los pacientes, este estudio se realizó en el servicio de Inmunología y alergia como parte de la atención de rutina de estos pacientes y esta será ratificada por la Dra. O´Farril especialista en Inmunología y alergia quien es la encargada de la clínica de Inmunodeficiencia común variable.
- Se determinó de acuerdo con los hallazgos clínicos y paraclínicos asentados en el expediente clínico el diagnóstico de citopenias autoinmunes y fueron ratificados todos los casos por un especialista en Hematología el Dr. Jony Ramos Blas, quien confirmó el diagnóstico de citopenias autoinmunes.
- Una vez obtenidos los datos estos fueron colectados en una base de datos en SPSS para su posterior análisis.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis estadístico descriptivo donde se agruparon las variables del estado basal de acuerdo al inmunofenotipo por la clasificación de Freiburg, de las variables demográficas y clínicas las variables cualitativas fueron descritas en porcentajes y las

variables cuantitativas de acuerdo con su distribución si es normal o no, fueron descritas con media y desviación estándar o mediana y percentiles.

Se realizó un análisis bivariado para determinar la asociación entre el Inmunofenotipo y la presencia de citopenias autoinmunes, se utilizaron Chi 2 o test exacto de Fisher según corresponda. Se consideró estadísticamente significativa una p menor de 0.05.

IMPLICACIONES ETICAS

Se trata de un estudio transversal descriptivo, en el que no se realiza ninguna intervención experimental. Se considera de riesgo menor según el Reglamento de la Ley General de Salud (RLGS) en materia de investigación con humanos, que es el que aplica para estudios que emplean el uso de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios.

Se garantizará la confidencialidad de la información obtenida.

RECURSOS FINANCIEROS Y FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS

El grupo de trabajo cuenta con experiencia en el tema, la clasificación del Inmunofenotipo será de acuerdo con la valoración por la Dra. O´Farril quien es Inmunóloga y es la encargada de la clínica de Inmunodeficiencias ´primarias en la UMAE.

El Dr. Ramos Blas, es especialista en Hematología, participara en la revisión de expedientes de cada paciente para poder definir si este tiene citopenias autoinmunes.

La Dra. Noyola, es maestra en ciencias médicas y será quien guie al alumno en la realización de la tesis, metodología del estudio y análisis estadístico.

El residente Mario Rodríguez cuenta interés y el tiempo necesario para la realización del estudio.

RECURSOS MATERIALES

El estudio se realizó en las instalaciones de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Se utilizaron los expedientes clínico físico y digitales elaborados por personal médico de los servicios de inmunología y alergias hematología y medicina interna. El registro y el análisis de los resultados se realizaron en equipo de cómputo propiedad de los autores.

RECURSOS FINANCIEROS

Se utilizaron los recursos económicos con los que cuenta la UME Hospital de especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” CMN Siglo XXI, sin financiamiento externo alguno.

ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

El comité institucional independiente, integrado por profesionales médicos/científicos y miembros no médicos/no científicos, cuya responsabilidad es asegurar la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los seres humanos involucrados en el estudio propiciaran la garantía pública de esa protección, a través de la revisión y aprobación favorable del protocolo de estudio, la evaluación de la capacidad del investigador(es) y lo adecuado de las instalaciones, métodos y materiales que se usaran al obtener los datos a evaluar y documentar el consentimiento informado de los sujetos en estudios.

RESULTADOS

Los resultados que a continuación se presentan corresponden a un estudio de tipo observacional y transversal en el que se incluyeron a 27 pacientes, los cuales tuvieron el diagnóstico de inmunodeficiencia común variable de acuerdo a los criterios de la ESID, con inmunofenotipo de acuerdo a la clasificación de Freiburg, en quienes se determinaron biometría hemática, panel viral VIH, VHB y VHC.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Hubo un predominio del sexo femenino $n=17$ (62.9%), con prevalencia de masculino $n=10$ (37.03%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de sexo femenino y masculino en cuanto a la edad de los participantes, la edad de diagnóstico, los años de evolución de IDCV, el nivel de hemoglobina, el hematocrito, volumen corpuscular medio, y el número de plaquetas. La edad de los participantes tuvo una mediana de 41 años (min. 18 -máx. 88 años). La edad al diagnóstico de IDCV tuvo una mediana de 32 años (min. 5-máx. 86 años), con un tiempo de evolución de la enfermedad con mediana de 9 años (min. 0 años-máx. 34 años). La mayoría de pacientes con diagnóstico de IDCV tuvieron comorbilidades asociadas determinadas por índice de Charlson ($n=20$, 74%), siendo el grupo que presentó una comorbilidad el más prevalente ($n=12$, 44.4%). Del total de pacientes en este estudio, solo 3 presentaron malignidad (11.1%), de los cuales, dos tuvieron antecedente de cáncer papilar de tiroides, y uno Leucemia mieloide crónica. 13 pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable presentaron esplenomegalia (48.14%). Solo un paciente presentó enfermedad autoinmune no hematológica, siendo ésta síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. (TABLA 1).

TABLA 1.- CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES CON IDCV DE ACUERDO A GÉNERO.

VARIABLES	Todos n (27)	Hombres n (10)	Mujeres n (17)	Valor de p
Edad (años) Med (min-max)	41 (10-88)	37 (18-73)	41 (20-88)	0.82
Tiempo de evolución Med (min-max)	9 (0-34)	10 (1-34)	9 (0-25)	0.5
Edad al diagnóstico Med (min-max)	32 (5-86)	27 (8-43)	32 (5-86)	0.71
Índice de Charlson				NR
0	7	1	6	
1	12	9	3	
2	2	2	0	
3	4	4	0	
4	2	1	1	
Neoplasias	3	0	3	NR
Cáncer papilar de tiroides	2 1	0 0	2 1	
Leucemia mieloide crónica				
Esplenomegalia	13	4	9	NR
Enfermedades autoinmunes no hematológicas	1	1	0	NR
SAAF	1	1	0	
Hb (gr/l) Med (min-max)	13.9 (6.7-16.2)	14.4 (6.7-16.2)	13.5 (8.2-15.9)	0.15
Hto (%) Med (min-max)	42.7 (20-50)	44.2 (20-48)	40.5 (27-50)	0.15
VCM (fL) [‡] Med (DE 7.33)	83.41 (80.51- 86.32)	85.22 (79.92- 90.6)	82.35 (74.12-90.53)	0.33
Plaquetas (cél x 10 ⁹ /L) [‡] Med (DE 85.5)	166.63 (132.8-200)	129.3 (73.3- 185.3)	188.5 (95.2-281.6)	0.82
Inmunofenotipo de acuerdo a la clasificación de Freiburg				NR
I a	27	10	17	
I b	6	3	3	
II	9	3	6	
	12	4	8	

Análisis realizado con prueba de U de Mann-Withney de variables independientes.

[‡] Análisis realizado con prueba de T de student; variables con distribución normal.

NR= no realizado.

El inmunofenotipo que se encontró con mayor prevalencia fue el tipo II (n=12, 44.44%), seguido del inmunofenotipo Ib (n=9, 33.33%), y el inmunofenotipo I a (n=6, 22.22%). (GRAFICO 1).

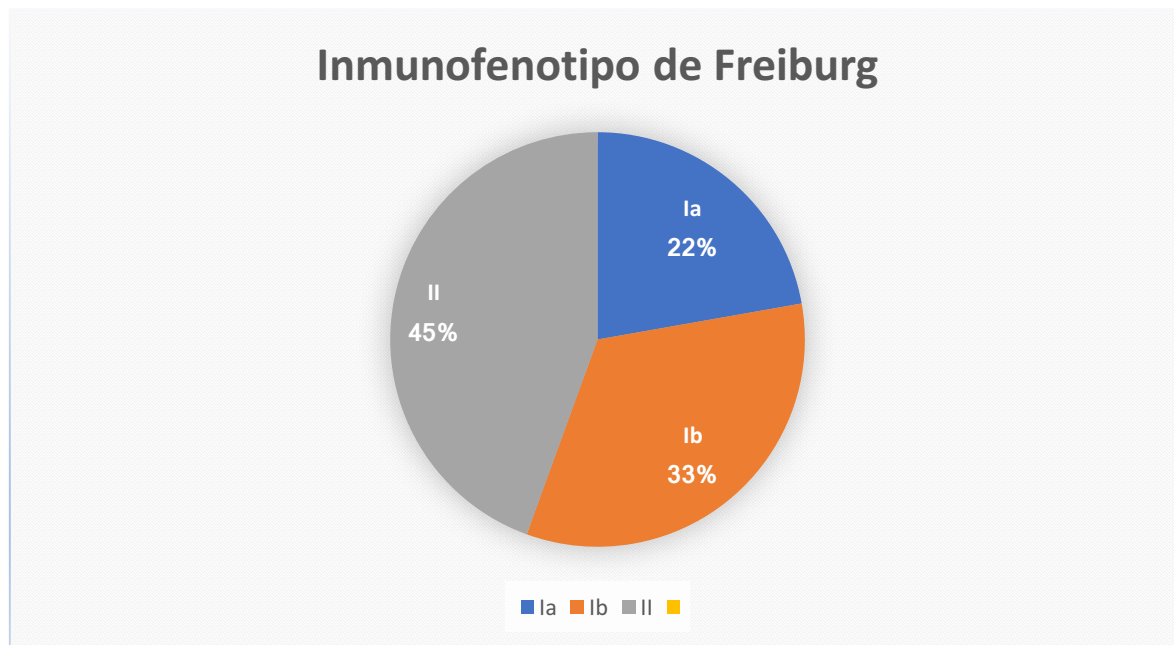


Gráfico 1. Prevalencia de inmunofenotipos de acuerdo a la clasificación de Freiburg en pacientes con IDCV. Inmunofenotipo Ia n=6, Inmunofenotipo Ib n=9, Inmunofenotipo II n=12.

La edad al diagnóstico de IDCV en pacientes con citopenias autoinmunes tuvo una mediana de 21.5 años (8-86), en tanto los pacientes sin citopenias autoinmunes presentaron una mediana de 38 años (5-56), no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la edad al diagnóstico ($p=0.27$). El tiempo de evolución de pacientes con IDCV tuvo una mediana de 10 años (1-21) en pacientes con citopenias autoinmunes, y una mediana de 9 años (0-34) en pacientes sin citopenias autoinmunes, con $p=0.86$. Los pacientes con diagnóstico de IDCV y esplenomegalia, tuvieron una prevalencia de 100% de citopenias autoinmunes, comparado con 0 pacientes sin citopenias, con una p de 0.0003. (TABLA 2).

TABLA 2.- ASOCIACION DE CITOPENIAS AUTOINMUNES A CARÁCTERISTICAS DE PACIENTES CON IDCV

Variables	Citopenias	Sin citopenias	Valor de p
Edad de diagnóstico IDCV Med (min.-máx.)	21.5 (8-86)	38 (5-56)	0.27
Años de evolución IDCV Med (min.-máx.)	10 (1-21)	9 (0-34)	0.86
Esplenomegalia N=13 (%)	13 (100%)	0 (0%)	0.0003
Análisis realizado con prueba de Chi cuadrada.			

Los pacientes con inmunodeficiencia común variable con inmunofenotipo de acuerdo a la clasificación de Freiburg la (n=6) tuvieron prevalencia de citopenias autoinmunes en 83.3% (n=5), con un OR de 4.3 (IC 0.4-118) y un valor de p=0.1. Los pacientes con inmunofenotipo Ib (n=9) tuvieron prevalencia de 55.6% (n=5) de citopenias autoinmunes, con OR 0.8 (IC 0.14-4.4), y valor de p=0.7. Los pacientes con inmunofenotipo II (n=12) tuvieron prevalencia de 50% (n=6) de citopenias autoinmunes, con OR 0.5 (IC 0.09-2.52), y valor de p=0.3. (TABLA 3).

TABLA 3.- PREVALENCIA DE CITOPENIAS AUTOINMUNES DE ACUERDO A INMUNOFENOTIPO EN PACIENTES CON IDCV

Inmunofenotipos N=27	Citopenias N= 16	OR	Valor de p
I a N =6	5 (83.3%)	4.3 (0.4-118)	0.1
I b N= 9	5 (55.6%)	0.8 (0.14-4.4)	0.7
II N=12	6 (50%)	0.5 (0.09-2.52)	0.3
Análisis estadístico realizado con prueba de Anova 1 factor.			

De los pacientes con diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmune, 4 tuvieron inmunofenotipo 1a (31%), 4 inmunofenotipo 1b (31%), y 5 con inmunofenotipo II (38%).

Sólo un paciente tuvo diagnóstico de Anemia hemolítica autoinmune, el cual pertenece al grupo de pacientes con inmunofenotipo 1b. Dos pacientes tuvieron diagnóstico de Síndrome de Evans, de los cuales, un paciente se encontró con inmunofenotipo 1a, y en otro inmunofenotipo II. (TABLA 4 y GRAFICO 2).

TABLA 4.- DESCRIPCION DE CITOPENIAS AUTOINMUNES PRESENTES EN RELACION A INMUNOFENOTIPO EN PACIENTES CON INMUNEDEFICIENCIA COMUN VARIBALE

Inmunofenotipos N=27	PTI N= 13	AHAI N=1	Síndrome de Evans N= 2	Esplenomegalia N= 13
I a	4	0	1	4
I b	4	1	0	4
II	5	0	1	5

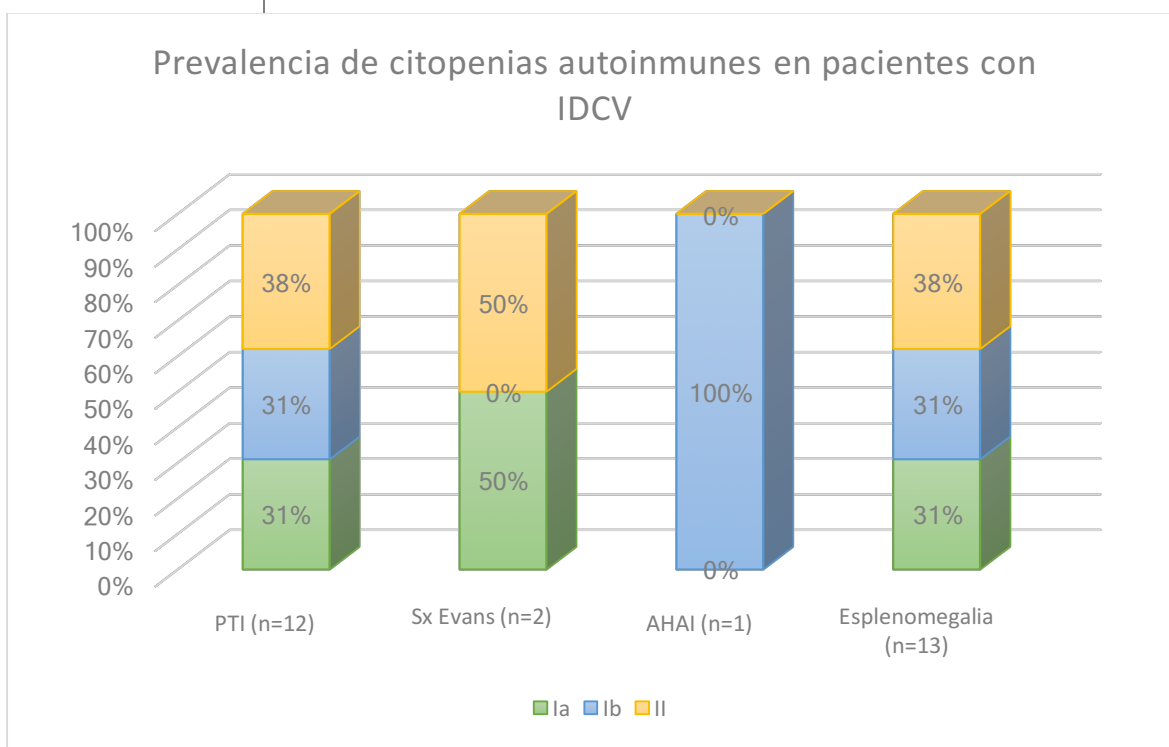


Grafico 2. Prevalencia de citopenias autoinmunes en pacientes con inmunodeficiencia común variable y su inmunofenotipo.

Sólo un paciente con inmunodeficiencia común variable, tuvo diagnóstico de enfermedad autoinmune no hematológica (síndrome de anticuerpos antifosfolípidos) y pertenece al grupo de inmunofenotipo II. Tres pacientes del total analizado tuvieron diagnóstico de malignidad asociada, dos de las cuales cuentan con inmunofenotipo II y la restante Ib. Las neoplasias asociadas fueron diagnosticadas años posteriores al diagnóstico de IDCV, y fueron cáncer papilar de tiroides (n=2) y leucemia (n=1).

DISCUSION

Esta población con diagnóstico de IDCV, presentó una prevalencia de citopenias autoinmunes de 59% (n=16), de las cuales, la más frecuente fue PTI en 48% (n=13), seguida de síndrome de Evans con diagnóstico en 2 pacientes. Sólo un paciente cuenta con diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune. Dichos hallazgos contrastan con la prevalencia descrita internacionalmente, en la que se reportan citopenias autoinmunes aproximadamente en 20%, con PTI diagnosticada en 8% de pacientes y AHA en 5% y síndrome de Evans en 4.2% de pacientes (3). En otro estudio realizado en la clínica de inmunodeficiencias primarias de esta unidad, se reportó una prevalencia de enfermedades autoinmunitarias fue de 33.3% (13).

En este estudio se observó como objetivo principal que el inmunofenotipo mayormente asociado a citopenias autoinmunes fue el Ia, ya que 5 de 6 pacientes presentaron diagnóstico de PTI, anemia hemolítica autoinmune o síndrome de Evans, sin embargo, no se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.1$), en comparación con los demás inmunofenotipos. A pesar de no alcanzar, la significancia estadística, sí se observa una tendencia en este grupo de pacientes para presentar autoinmunidad hematológica respecto a los inmunofenotipos Ib y II.

Así mismo, no se observó significancia estadística con los inmunofenotipos Ib y II y su asociación a citopenias autoinmunes.

Estos resultados, se pueden justificar en el hecho que los pacientes con inmunofenotipo la, tienen un mayor porcentaje de células CD21^{low} mayores comparados con los demás inmunofenotipos. El número de células B CD21^{low} circulantes incrementa en enfermedades autoinmunes. Warnatz et al. (7) demostraron que pacientes en quienes tenían un número reducido de células B memoria y proporción incrementada en células B periféricas CD21, tienen frecuencia incrementada de esplenomegalia y autoinmunidad.

Otro de los estudios que apoyan estos resultados, es el realizado por Abolhassani et al (10), en el que compararon a pacientes con IDCV con y sin enfermedades autoinmunes asociadas. De los 52 pacientes estudiados, un 26.9% (14 pacientes) habían mostrado al menos una manifestación de enfermedad autoinmune durante el periodo del estudio. Las citopenias autoinmunes fueron las manifestaciones más frecuentes. Ellos encontraron una como una disminución de las células B memoria con cambio de isotipo($p<0.001$), otro de los elementos característicos de inmunofenotipo la.

También observamos una asociación estadísticamente significativa ($p=0.0003$), entre la presencia de esplenomegalia y citopenias autoinmunes, ya que el 100% de pacientes con esplenomegalia, presentaron PTI, AHAI o ambas (síndrome de Evans).

Otro de los objetivos secundarios fue determinar si existía relación entre la edad de diagnóstico y tiempo de evolución de IDCV y su asociación al desarrollo de citopenias autoinmunes. Sin embargo no se encontraron diferencias significativas en las medianas de ambas edades de presentación (valor de $p=0.27$ y $p=0.86$ respectivamente).

Otro de los objetivos secundarios fue establecer la prevalencia de otras enfermedades autoinmunes no hematológicas, únicamente reportando un paciente con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Al ser un paciente, no se incluyó ningún análisis estadístico, considerándose una muestra no representativa.

Por último, encontramos una prevalencia de malignidad antes descrita en 3 pacientes, considerando también un tamaño de muestra no representativo.

CONCLUSIONES

Existe un mayor riesgo de cursar con una citopenia autoinmune en paciente con inmunofenotipo la de la clasificación de Freiburg en pacientes con diagnóstico de IDCV. Los hallazgos de este estudio no mostraron significancia estadística, sin embargo, existe una tendencia. Probablemente al no ser una población numerosa no se alcanzó una p significativa, por lo que se propone que todos los pacientes con diagnóstico reciente de IDCV se clasifiquen de acuerdo a inmunofenotipo para estudiar nuevamente la prevalencia de citopenias autoinmunes.

De acuerdo a lo observado, la esplenomegalia es un hallazgo muy frecuente en pacientes con IIDCV y citopenias autoinmunes, por lo que también se deberá tipificar la presencia de citopenias en pacientes con IDCV y este hallazgo imagenológico como medida de tamizaje.

No se encontró una diferencia entre la edad de presentación y el tiempo de evolución de IDCV con la prevalencia de citopenias autoinmunes.

Así mismo, por la tendencia a enfermedades autoinmunes hematológicas pacientes con inmunodeficiencia común variable, es factible la realización de estudios de asociación entre IDCV y enfermedades autoinmunes no hematológicas, así como otras comorbilidades, principalmente malignidad.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Xiao X, Miao Q, Chang C, Gershwin ME, Ma X. Common variable immunodeficiency and autoimmunity – an inconvenient truth. *Autoimmunity Reviews*. 2014; 13(8): 858–864.
- 2 Abbott JK, Gelfand EW. Common Variable Immunodeficiency. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2015; 35(4): 637–658.
- 3 Saifi M, Wysocki CA. Autoimmune Disease in Primary Immunodeficiency. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2015; 35(4): 731–752.
- 4 Patuzzo G, Barbieri A, Tinazzi E, Veneri D, Argentino G, Moretta F, et al. Autoimmunity and infection in common variable immunodeficiency (CVID). *Autoimmunity Reviews*. 2016; 15(9): 877–882.
- 5 Shradha Agarwal, Charlotte Cunningham-Rundles. Autoimmunity in common Variable Immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009; 9(5): 347-352.
- 6 Berrón-Ruiz L, O’Farrill-Romanillos PM, López-Herrera G, Vivas-Rosales J. Inmunodeficiencia común variable y su asociación con defectos en células B de memoria. *Revista Alergia México*. 2018; 65(2):171-177.
- 7 Warnatz K, Voll R. Pathogenesis of autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Frontiers in Immunology*. 2012; *Cytometry Part B - Clinical Cytometry* 74: 261–271.
- 8 Maglione PJ. Autoimmune and Lymphoproliferative Complications of Common Variable Immunodeficiency. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2016; 16(3): 261–271.
- 9 O’Farrill-Romanillos PM, Herrera-Sánchez D, Hernández-Fernández C, López-Rocha E. Inmunodeficiencia común variable en adultos. *Revista Alergia México*. 2017; 64(4):452-462.

- 10 Azizi G, Abolhassani H, Asgardoost MH, Alinia T, Yazdani R, Mohammadi J, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2016; 13(2): 101–115.
- 11 Azizi G, Kiaee F, Hedayat E, Yazdani R, Dolatshahi E, Alinia T, et al. Rheumatologic complications in a cohort of 227 patients with common variable immunodeficiency. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2018; 87(5): e12663.
- 12 Gutierrez MJ, Sullivan KE, Fuleihan R, Bingham CO. Phenotypic characterization of patients with rheumatologic manifestations of common variable immunodeficiency. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2018; 48(2):318-326.
- 13 O’Farrill-Romanillos PM, Campos-Romero F. Enfermedades hematológicas autoinmunes en adultos con inmunodeficiencia común variable. *Revista Alergia México*. 2012; 59(4):187-191.
- 14 Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *British Journal of Haematology*. 2016; 176(3): 395–411.
- 15 Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood journal*. 2011; 117(16): 4190–4207.
- 16 Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood journal*. 2009; 114(15): 3167–3172.

ANEXOS:

ANEXO N° 1: CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Junio 2018- Enero 2019	Febrero-Abril 2019	Mayo-Junio 2019	Julio 2019	Agosto- Septiembre 2019
Realización de protocolo					
Envío al comité local de investigación para su autorización					
Recolección de datos					
Análisis estadístico Publicación					

ANEXO 2: FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Coordinación de Investigación en Salud
Comisión Nacional de Investigación Científica
Servicio Medicina Interna
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Carta de Consentimiento Informado**

Nombre del estudio: “ASOCIACION ENTRE EL INMUNOFENOTIPO DE ACUERDO A LA CLASIFICACION DE FREIBURG Y CITOPENIAS AUTOINMUNES EN PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIA COMUN VARIABLE”

1. Propósito del estudio: Lo (a) estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo en el Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. El estudio tiene como propósito describir cual es el perfil de inmunoglobulinas y niveles de células de defensa (es decir, inmunofenotipo) más frecuentemente encontrado en los pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable con alteraciones hematológicas autoinmunes, atendidos en el servicio de Inmunología y alergia de la UMAE Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Usted al igual que otros pacientes que tiene el diagnóstico de Inmunodeficiencia Común variable son candidatos a participar en este estudio.

Su participación en este estudio es **completamente voluntaria**. Por favor lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar.

2. Procedimientos.

Si usted acepta participar ocurrirá lo siguiente:

- 1) Previa autorización suya, revisaremos su expediente para recopilar información que nos permita establecer si cumplió con los criterios diagnósticos de inmunodeficiencia común variable, así como el diagnóstico de Anemia hemolítica autoinmune, Púrpura trombocitopénica inmune y Síndrome de Evans.
- 2) Se analizarán los resultados de laboratorio previamente solicitados por los servicios de Inmunología y alergias como parte de su seguimiento normal

3. Posibles riesgos y molestias: En este estudio usted no se someterá a ningún estudio extra ni evaluación fuera de su control ordinario en la clínica de inmunodeficiencias, los datos serán obtenidos de su expediente clínico. La información recopilada de su expediente clínico será tomada bajo absoluta reserva y no se manipularán sus datos personales. En este estudio el riesgo es menor al mínimo de acuerdo a la Ley General de Salud.

4. Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: Los resultados obtenidos del estudio servirán para la conocer a profundidad las enfermedades hematológicas autoinmunes que pueden presentar los pacientes que tienen la misma enfermedad que usted. Por lo que usted no recibirá ningún beneficio directo por participar en el estudio.

5. Participación o retiro: Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que, si usted no desea participar en el estudio, su decisión, no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que recibe del IMSS. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS. Para los fines de esta investigación sólo utilizaremos la información que usted nos ha brindado desde el momento en que acepto participar y hasta el momento en el cual nos haga saber que ya no desea participar.

6. Privacidad y confidencialidad: La información que recopilemos de su expediente clínico será guardada de manera confidencial, para garantizar su privacidad. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

7. Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio: Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 9:00 a 14:00 horas, de lunes a viernes con la Dra. Maura Estela Noyola García, la Dra. Patricia María O´Farril Romanillos, o al Dr. Mario Gabriel Rodríguez López, quien son los investigadores responsables del estudio, a los teléfonos: 56-27-69-00, ext. 21544, en el Servicio de Medicina Interna de este hospital.

Personal de contacto para dudas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación.

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los Tel. 56276900 ext 21230, de 9 a 16:00 horas; o si así lo prefiere al correo electrónico: comité.eticainv@imss.gob.mx. La Comisión de Ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

Declaración de consentimiento informado.

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre del Participante

Teléfono

Firma del Participante

Fecha

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado Teléfono

Firma del encargado de obtener el consentimiento Fecha

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre y firma del testigo 1 Fecha Teléfono

Nombre y firma del testigo 2 Fecha Teléfono

ANEXO 3: FORMATO DE HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SERVICIO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO
SEPULVEDA GUITIERREZ"
Licencia Sanitaria 06 AM09006067

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

*ASOCIACION ENTRE EL INMUNOFENOTIPO DE ACUERDO A LA CLASIFICACION DE FREIBURG Y
CITOPENIAS AUTOINMUNES EN PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIA COMUN VARIABLE*

1.- FICHA DE IDENTIFICACION

NOMBRE: _____ FOLIO: _____
EDAD: _____ GENERO: M F

2.- ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS:

EDAD DE DIAGNOSTICO: _____ TIEMPO CON EL DIAGNOSTICO DE IDCV: _____
TRATAMIENTO: _____

3.- ESTUDIOS DE LABORATORIO

Hemoglobina	_____ g/L	Linfocitos totales	_____ células
Hematocrito	_____ %	Linfocitos B	_____ %
Resticulocitos	_____ %	Céulas B memoria con	_____ %
DHL	_____ UI/L	cambio de isotipo	_____ %
Bilirrubina indirecta	_____ mg/dL	CD21 low	_____
Test de Coombs	POSITIVO NEGATIVO	Inmunofenotipo de	_____
<i>directo</i>		Freiburg	_____

4.- COMORBILIDADES

1. Diagnóstico previo de Anemia hemolítica autoinmune _____
2. Diagnóstico previo de PTI _____
3. Diagnóstico previo de Síndrome de Evans _____

5. INDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON

a) Edad	<50 años	0 puntos
	50-59 años	1 punto
	60-69 años	2 puntos
	70-79 años	3 puntos
	>80 años	4 puntos

b) Infarto de miocardio	No	0 puntos
	Sí	1 punto

c) Insuficiencia cardíaca	No	0 puntos
	Sí	1 punto

d) Enf. vascular periférica	No	0 puntos
	Sí	1 punto

f) Demencia	No	0 puntos
	Sí	1 punto

e) Enf. cerebro vascular o ataque isquémico transitorio	No	0 puntos
	Sí	1 punto

g) EPOC	No	0 puntos
	Sí	1 punto

h) Enfermedad de tejido conectivo	No	0 puntos
	Sí	1 punto

j) Enfermedad hepática*	Ninguna	0 puntos
	Leve	1 punto
	Moderada	3 puntos
	Severa	

i) Enfermedad ulcerosa péptica	No	0 puntos
	Sí	1 punto

*Moderada= hepatitis crónica/cirrosis sin hipertensión portal
Severa= cirrosis con hipertensión portal y

k) Diabetes mellitus	No	0 puntos
	No complicada	1 punto
	Daño a órgano blanco	2 puntos

hemorragia variceal
Moderada= cirrosis con hipertensión porta sin hemorragia variceal

l) Hemiplejia	No	0 puntos
	Sí	1 punto

m) ERC ≥ 3	No	0 puntos
	Sí	1 punto

n) Tumor sólido	No	0 puntos
	Localizado	2 puntos
	Metastásico	6 puntos

o) Leucemia	No	0 puntos
	Sí	2 puntos

p) Linfoma	No	0 puntos
	Sí	1 punto

TOTAL

q) SIDA	No	0 puntos
	Sí	1 punto