



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE".
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO.**

**CORRELACIÓN DEL ÍNDICE LINFOCITOS CD4/CD8 Y NIVELES
DE IGG, IGA, IGM, EN PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIA
COMÚN VARIABLE DEL C. M. N. "20 DE NOVIEMBRE", ISSSTE.**

**TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGIA CLÍNICA**

**PRESENTA:
FERNANDO LOZANO PATIÑO**

**TUTORES:
Mtra. María Eugenia Vargas Camaño.
Mtra. María Isabel Castrejón Vázquez.
D. en C. Juan Antonio Pineda Juárez.**

Ciudad Universitaria, CD. MX. 2019.



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.

AUTORIZACIONES

DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ

Subdirector de Enseñanza e Investigación, C.M.N. "20 de Noviembre".

DRA. MARÍA EUGENIA VARGAS CAMAÑO

Profesora titular del Curso de Posgrado de Alergia e Inmunología Clínica.
Jefa del Servicio Inmunología Clínica y Alergia, CMN "20 de Noviembre".

DRA. MARÍA ISABEL CASTREJÓN VÁZQUEZ

Profesora adjunta del Curso de Posgrado de Alergia e Inmunología Clínica.
C.M.N. "20 de Noviembre".

DR. JUAN ANTONIO PINEDA JUÁREZ

Investigador Adscrito a la Coordinación de Investigación.
C.M.N. "20 de Noviembre".

DR. FERNANDO LOZANO PATIÑO

Médico Residente del Curso de Posgrado de Alergia e Inmunología Clínica.

C.M.N. "20 de Noviembre".

CONTENIDO

Portada	2
Autorizaciones	3
Resumen	6
Abreviaturas	7
Marco Teórico	8
Antecedentes	18
Planteamiento del problema	10
Justificación	10
Hipótesis	10
Objetivo General	10
Objetivos particulares	10
Metodología	11
Variables	22
Aspectos éticos	25
Consentimiento informado	27
Conflicto de intereses	27
Condiciones de bioseguridad	27
Recursos	27
Resultados	27
Discusión	28
Conclusiones	29
Anexos	30
Referencias bibliográficas	31

RESUMEN

INTRODUCCION.

Las Inmunodeficiencias Primarias son enfermedades causadas por defectos genéticos que afectan el desarrollo del sistema inmune, su funcionamiento, mantenimiento y regulación. El resultado son múltiples fenotipos clínicos que, aunque en su mayoría corresponden a susceptibilidad elevada a las infecciones, también pueden abarcar reacciones alérgicas, inflamatorias, linfoproliferación sin control y autoinmunidad, entre otros.

La inmunodeficiencia común variable es una inmunodeficiencia primaria caracterizada por una alteración en la diferenciación de linfocitos B y un defecto en la producción de inmunoglobulinas.

Si bien las alteraciones en el número y función de linfocitos es una de las características fisiopatológicas de algunos grupos de inmunodeficiencias primarias, la determinación de la relación entre linfocitos CD4/CD8 no constituye un parámetro ni para el diagnóstico ni como medición de gravedad o mejoría en ninguna de las inmunodeficiencias primarias.

OBJETIVO

Correlacionar el índice CD4/CD8 con los niveles de IgG, IgA, IgM en pacientes con Inmunodeficiencia Común Variable del C.M.N “20 de Noviembre”, ISSSTE.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizaron un estudio transversal analítico incluyendo como población de estudio a pacientes del C.M.N “20 de Noviembre”, que cuenten con el diagnóstico de inmunodeficiencia CV, en el periodo del 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2018. Los datos correspondientes a las variables se obtuvieron mediante la revisión del expediente clínico electrónico y físico. Se obtuvieron medias y desviación estándar y medianas y percentiles (variables cuantitativas) y proporciones y porcentajes (variables cualitativas). Para correlacionar las variables en estudio, se utilizó la prueba de Pearson (distribución normal) o la prueba de Spearman (distribución no normal). Se tomó como una correlación moderada-alta cuando se encontraron valores mayores de 0.70 y estadísticamente significativo con un valor de p menor a 0.05.

RESULTADOS.

Se incluyeron un total de 37 pacientes, de los cuales 25 (67.6%) son mujeres y 12 (32.4%) fueron hombres, la media de edad fue 42.62 años, con rangos de 6 hasta 74 años, 51.4% presentaban alguna comorbilidad, 75.7% presentaron algún fenómeno de autoinmunidad, 48.6% desarrollaron alguna enfermedad alérgica, en el 18.9% de la pacientes se detectó cáncer, se realizó una correlación de Pearson entre el numero de linfocitos CD4, CD8 y niveles inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM, obteniendo significancia estadística entre los niveles de IgG y el número de CD4 (-.447) y CD8 (-.427) con un valor de p de 0.006 y 0.008 respectivamente. En lo que respecta al índice CD4/CD8 se realizó

una prueba no paramétrica para muestras independientes (U de Mann-Whitney) entre distintos valores de corte del índice CD4/CD8 (1.2, 1.5 y 1.6) y los niveles de IgG. Encontrando que con el punto de corte de 1.2 se encontró un valor de P de 0.72. Con los resultados referidos consideramos que los valores de CD4 y CD8 tienen una correlación significativa con los niveles de inmunoglobulina G, en lo que respecta al índice CD4/CD8 se encontró que también hay una correlación con los valores de IgG, aunque no se pudo demostrar una significancia estadística por el tamaño de la muestra.

ABREVIATURAS.

IDP: inmunodeficiencia primaria.

IDCV: inmunodeficiencia común variable.

CD4/CD8: índice linfocitos CD4/CD8.

CV: común variable.

SIAH: Sistema de Administración Hospitalaria.

IgG: inmunoglobulina G

IgA: inmunoglobulina A

IgM: inmunoglobulina M

MARCO TEÓRICO.

1.- Inmunodeficiencias Primarias (IDP)

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) se han definido por los distintos grupos internacionales de expertos como enfermedades causadas por uno o más defectos del sistema inmunológico, condicionando de forma general una mayor susceptibilidad a las infecciones.¹ Ahora se sabe que las IDP son un grupo de trastornos heterogéneos con anomalías del sistema inmunitario caracterizadas por varias combinaciones de infecciones recurrentes, autoinmunidad, linfoproliferación, procesos granulomatosos, atopia y malignidad. La presentación clínica de esta diversidad de trastornos está determinado por el tipo específico de defecto inmunitario subyacente. Según el tipo de IDP, los tipos de infecciones pueden variar. Si bien las infecciones bacterianas pueden ser una característica clave de los defectos de las células B, las infecciones con diversos patógenos como virus, hongos o parásitos, pueden ser por si solas una característica de las inmunodeficiencias combinadas de células T y B. De manera similar, las manifestaciones autoinmunes pueden ir desde citopenias autoinmunes secundarias a defectos de células B hasta lupus eritematoso sistémico en trastornos del complemento. Algunos IDP (por ejemplo, enfermedad linfoproliferativa ligada a X) se caracterizan por linfoproliferación, mientras que otros (como los relacionados con la enfermedad granulomatosa crónica) se manifiestan con granulomas cutáneos, respiratorios o del tracto gastrointestinal debido a la desregulación inmunológica. Si bien los linfomas y las leucemias son los tumores malignos más comunes que se observan, también se pueden observar otros tipos de tumores malignos. Otras enfermedades con una base fisiopatológica alérgica como el asma, la dermatitis atópica y alergias alimentarias pueden ser observadas en algunos pacientes con defectos de las células T. Por lo tanto, los tipos de manifestaciones y la participación de otros sistemas pueden proporcionar una pista para el tipo de IDP.

Debido a que las inmunodeficiencias primarias son trastornos genéticos, la mayoría se heredan de forma autosómica recesiva. Las inmunodeficiencias primarias son más prevalentes en el sexo masculino y en edad pediátrica; las inmunodeficiencias de anticuerpos son las inmunodeficiencias primarias más prevalentes de la edad adulta. Dentro de las manifestaciones clínicas más comunes están la infección de vías respiratorias seguida de infecciones de la piel, abscesos, candidiasis, diarrea, BCGosis, etc. El abordaje inicial debe contar con una biometría hemática completa y cuantificación de inmunoglobulinas. El retraso del diagnóstico se debe principalmente a que las infecciones recurrentes pueden ser aceptadas como variaciones de la normalidad o a una percepción errónea de que su presentación es exclusiva de la infancia.²

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

En 1952, O. Bruton describió la primera IDP, la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X; más tarde se identificó que el responsable es el gen mutado de BTK. Los avances en biología molecular han favorecido el incremento explosivo en la caracterización de nuevas inmunodeficiencias primarias. La prevalencia de las IDP en los países desarrollados es de 1 entre 200 000 nacidos vivos. La deficiencia selectiva de IgA es la más común (1 en 223 a 1 en 1000), otras inmunodeficiencias, como la inmunodeficiencia combinada grave, son afortunadamente más raras (1 en 58,000).¹ En Francia, la incidencia es de 1 entre 400 000, de modo que se estima que cada año nacen de 150 a 200 niños con IDP.²

Tanto la distribución como la prevalencia de las IDP varían entre los distintos grupos humanos debido a las características genéticas y al acceso a los recursos diagnósticos.

A nivel mundial la prevalencia de IDP varía según el tipo de inmunodeficiencia que se estudia. Como muchas inmunodeficiencias se descubren continuamente, se desconoce la prevalencia exacta, aunque se estima que es bajo.

En cuanto al sexo, las IDP son más frecuentes en hombres debido al patrón de herencia ligado al cromosoma X. En cuanto a la clasificación, son más frecuentes las IDP que afectan al sistema humoral.

En Latinoamérica las cifras exactas se desconocen, pero países como Colombia han reportados una alta frecuencia de diagnósticos con inmunodeficiencia de anticuerpos (56 %), seguido del déficit de linfocitos T/B (grupo combinado).³ Frecuencias que coincidieron con las señaladas en la literatura mundial. En México, los datos epidemiológicos de las IDP se registran en la página electrónica de LASID (Latinoamerican Society for Inmunodeficiency), pero no hay datos estadísticos reportados. Pero existen reportes de hospitales de concentración en donde la frecuencia de estas enfermedades es muy similar a lo reportado a nivel mundial y en otros países de América Latina.¹⁵

1.2 CLASIFICACIÓN.

Se han propuesto diversas clasificaciones de las IDP con base en criterios como la edad de inicio, el tipo de susceptibilidad a los agentes infecciosos y la localización de la infección. La clasificación más reciente, de 2015, fue propuesta por expertos de la “Unión Internacional de Sociedades de Inmunología” (IUIS, International Union of Immunological Societies). En ella se describen nueve grupos: inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral, inmunodeficiencias combinadas con características específicas o relacionadas con un síndrome, deficiencias predominantemente de anticuerpos, enfermedades de desregulación inmune, defectos congénitos en el número o

función de fagocitos, defectos en la inmunidad intrínseca e innata, trastornos autoinflamatorios, deficiencias del complemento y fenocopias de IDP.^{1,2}

1.3 DIAGNOSTICO DE IDP.

La premisa para diagnosticar una IDP es reconocer que si bien se catalogan como enfermedades raras, son una realidad médica y no un mito. En el diagnóstico de presunción deben descartarse las inmunodeficiencias secundarias a:

Causas mecánicas:

- Obstrucción o ruptura de las barreras naturales.
- Mucoviscidosis, estenosis de vías urinarias, fugas de líquido ceforraquídeo, dermatitis atópica o quemaduras.

Causas inmunológicas:

- Pérdida de inmunoglobulinas por riñón o intestino.
- Infección por VIH.
- Tratamiento inmunosupresor.
- Neoplasias (leucemias, linfomas).
- Quimioterapia.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Diabetes mellitus.
- Desnutrición.

Ante la sospecha clínica puede solicitarse estudios iniciales como los siguientes:

1. Biometría hemática. La presencia de linfopenia orienta a una IDP de tipo celular (dependiente de linfocitos T). La neutropenia con < 500 neutrófilos/mm³ explica la ocurrencia de infecciones, sin embargo, un valor normal no descarta neutropenia cíclica. La citopenia autoinmune también se relaciona con IDP.
2. Inmunoglobulinas séricas (IgG, IgM, IgA, IgE). La IgG es valorable después de los 4 meses de vida extrauterina debido a que antes de esa edad es de origen materno. Es indispensable interpretar los niveles de acuerdo con los valores de referencia según la edad. La disminución de inmunoglobulinas sugiere inmunodeficiencia humoral (linfocitos B) o combinada (linfocitos T y B)
3. Pruebas de hipersensibilidad retardada (candidina). Con ellas se evalúa la inmunidad celular.
4. Ultrasonido o radiografía de tórax. En los lactantes sirve para evaluar la presencia de timo; se observa ausencia de timo en inmunodeficiencia combinada.

5. Complemento hemolítico total (CH50). Si los niveles son bajos es necesario solicitar cuantificación de C1-C9.

No obstante, lo anterior, los resultados “normales” de las pruebas señaladas no descartan la existencia de IDP. Las pruebas que confirman el diagnóstico solo se realizan en centros especializados. Estos estudios son más complejos, de mayor costo pero permiten orientar al clínico de mejor forma hacia un diagnóstico, entre estos estudios encontramos los siguientes:

1. Identificación de poblaciones linfocitarias en sangre periférica. Se puede diferenciar entre los diferentes tipos de linfocitos mediante marcadores específicos como anticuerpos monoclonales fluorescentes, para ser detectados con un citómetro de flujo:

- Linfocitos B o CD19+, CD20+.
- Linfocitos T o CD3+, CD4+, CD8+.
- Linfocitos NK o CD16+/CD56+.
- Linfocitos B de memoria IgM-, IgD-, CD27+.

Los resultados obtenidos se interpretan de acuerdo a la edad del paciente.¹⁴

2. Respuesta a antígenos proteicos y polisacáridos (después de la aplicación de la vacuna contra tétanos y contra neumococo, respectivamente).

• Consiste en aplicar al paciente la vacuna polisacárida de neumococo (no conjugada) y enviar al día siguiente al laboratorio para la cuantificación de los anticuerpos contra 14 antígenos polisacáridos (que incluyan los de la vacuna aplicada). Un mes después es necesario medir nuevamente los niveles de anticuerpos contra antígenos polisacáridos (que incluyan los de la vacuna aplicada). Implica comparar los valores de anticuerpos antes y después de la vacuna:

* Para un niño mayor de 5 años debe existir un nivel superior a 1.3 mcg/mL en 70% de los anticuerpos estudiados.

* Para un niño menor de 5 años debe identificarse un valor mayor de 1.3 mcg/mL en 50% de los anticuerpos estudiados.

* Cuando las cuantificaciones son menores a los rangos establecidos será necesario pensar en una deficiencia a antígenos polisacáridos.

3. Medición de subclases de inmunoglobulinas de IgG, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Se recomienda ante niveles normales de IgG relacionados con infecciones recurrentes de vías respiratorias. Para que el resultado sea valorable se debe realizar después de los 18 meses de edad.

4. Detección de aglutininas (anti-A y anti-B) en grupos sanguíneos A o B.

- Evalúa la producción de anticuerpos naturales contra antígenos polisacáridos.
- No puede realizarse antes de los 2 años de edad.
- No se debe solicitar en pacientes con grupo sanguíneo AB.

5. Linfoproliferación.

- Medición de la proliferación de los linfocitos con estímulos antigénicos no específicos (PHA, anticuerpos anti-CD3)
- Medición de la proliferación de los linfocitos con estímulos antigénicos como toxina antitetánica, candidina o tuberculina.
- Se solicita por sospecha de una IDP con déficit celular.

6. Evaluación de la producción de radicales libres por los neutrófilos (fagocitosis).

- Por técnica de 1,2,3 dihidrorodamina.
- Por técnica de nitroazul de tetrazolio.

La falta de producción de radicales libres confirmada por ambas técnicas es indicativa de enfermedad granulomatosa crónica.

Otras pruebas para precisar el diagnóstico solo se realizan en laboratorios de los países desarrollados; lo cual dificulta el diagnóstico de las IDP más raras, sobre todo en países en desarrollo como el nuestro, por lo que la colaboración entre los distintos centros nacionales es indispensable.¹²

1.4 INMUNODEFICIENCIA COMUN VARIABLE

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es la inmunodeficiencia sintomática más común en la edad adulta. Tiene una prevalencia de 1 en 25 000 a 50 000 sujetos de la población general. Se presenta a cualquier edad, con una distribución bimodal: el primer pico entre los seis y 10 años y el segundo entre los 18 y 25 años de edad, con un retraso en el diagnóstico entre seis y siete años, a partir del inicio de los síntomas.⁴

El componente genético no ha sido completamente identificado, pero varios genes han sido relacionados con su desarrollo, entre ellos TACI (transmembrane activator and calcium-modulator and cytophilin ligand interactor), BAFF-R (B-cell activating factor receptor) y MSH5 (MutS homolog 5), con una presentación clínica heterogénea entre pacientes con la misma mutación.

1.4.1 DIAGNOSTICO DE INMUNODEFICIENCIA COMUN VARIABLE.

El diagnóstico de IDCV es de exclusión y debe considerarse en cualquier grupo edad con hipogammaglobulinemia sin causa conocida. Las causas secundarias incluyen fármacos (glucocorticosteroides, antiepilépticos, anticuerpo monoclonal anti-CD20 [rituximab]), neoplasias (leucemia linfocítica crónica, linfomas), síndrome nefrótico, enteropatía perdedora de proteínas y linfangiectasias

congénitas. Los criterios diagnósticos de IDCV inicialmente fueron propuestos por la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias y el grupo Panamericano de Inmunodeficiencias en 1999; recientemente, en el año 2016, se realizó un consenso internacional con el fin de uniformar dichos criterios, ya que la variedad de manifestaciones clínicas y anomalías de laboratorio no necesariamente coinciden y pueden ocurrir a lo largo de la vida limitando su identificación. Los pacientes deben tener al menos una de las siguientes manifestaciones clínicas: infección, autoinmunidad o linfoproliferación y cumplir con los siguientes criterios:

- Hipogammaglobulinemia de acuerdo con el rango de referencia para la edad y para el laboratorio en donde se procesó la muestra, en al menos dos determinaciones, con un promedio de tres semanas de diferencia entre cada una. En pacientes con niveles por debajo de 100 a 300 mg/dL, considerados como muy bajos, no es necesario realizar nuevas mediciones si presentan manifestaciones clínicas compatibles, ya que es prioritario el inicio de la terapia de sustitución con inmunoglobulina humana.
- Los niveles de IgA o IgM deben estar al menos una desviación estándar por debajo del valor considerado normal para la edad.
- En pacientes con niveles de IgG mayores a 100 mg/dL se recomienda evaluar las respuestas a antígenos dependientes e independientes de linfocitos T, en busca de alteración en al menos un tipo de antígeno. La medición de la respuesta específica a anticuerpos —respuesta a antígenos polisacáridos—, tanto basal como posvacunación, puede omitirse si se cumplen los demás criterios y si el retraso en su interpretación condicionará un deterioro en la salud del paciente.
- Exclusión de causas secundarias de hipogammaglobulinemia.
- Los estudios genéticos se requieren solo en aquellos pacientes que presentan complicaciones, ya que la presencia de defectos genéticos únicos puede convertirlos en candidatos a terapias específicas.

1.4.2 CLASIFICACION DE INMUNODEFICIENCIA COMUN VARIABLE

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).⁵ 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. Dos grupos de estudio en IDCV son pioneros en estas clasificaciones utilizando algoritmos similares; el realizado por el grupo alemán, Freiburg, que estableció la clasificación con el mismo nombre, y el realizado por

Piqueras et al., que constituye la Clasificación de París. Estos algoritmos fueron combinados para realizar el esquema EUROclass, en un intento por unificar criterios de clasificación de los pacientes con IDCV. Este requiere la medición de los siguientes subtipos de células B: células B totales, células B de memoria IgD⁻ IgM⁻, células B transicionales y células B CD21^{low}. Y establece dos grupos principales: B⁺ con más de 1 % de células B y B⁻ con menos de 1 % de células B. El grupo B⁺ puede subdividirse a su vez en dos, para identificar a los pacientes con un defecto severo en la generación de células B de memoria: smB⁺ con más de 2 % de células B de memoria con cambio de isotipo y smB⁻ con menos de 2 % de células B de memoria con cambio de isotipo. A su vez, se pueden subdividir nuevamente de acuerdo con las concentraciones de células CD21^{low} que presenten. Y el grupo de pacientes smB⁻ pueden subdividirse en dos grupos de acuerdo a si presentan valores normales o altos de células B transicionales: smB⁻ Tr^{hi} con más de 9 % de células B transicionales y el grupo smB⁻ Tr^{norm}, que presentan menos de 9 % de células B transicionales.¹¹ Desafortunadamente, la clasificación basada en células B de memoria ofrece limitada utilidad para el pronóstico ya que algunos pacientes pueden modificar su clasificación a lo largo del tiempo, pero la gran mayoría al menos por periodos cortos de tiempo mantienen fenotipos de células B estables. Clínicamente se pueden agrupar a los pacientes en cuatro categorías: otras complicaciones relacionadas con la enfermedad, citopenias, linfoproliferación policlonal (granulomas, neumonía linfocítica intersticial, linfadenopatías persistente inexplicable) y enteropatía de causa desconocida. Las últimas tres categorías se asocian con disminución en la supervivencia, mientras que la ausencia de comorbilidades representa un factor de buen pronóstico.¹³

1.4.3 COMPLICACIONES DE INMUNODEFICIENCIA COMUN VARIABLE.

El conjunto de manifestaciones clínicas en IDCV constituyen seis categorías principales: infecciones, complicaciones pulmonares, enfermedad granulomatosa o linfocítica policlonal, autoinmunidad, enfermedades gastrointestinales y neoplasias. Se recomienda que durante la evaluación inicial se busquen intencionadamente cada una de ellas y, ante su ausencia, realizar evaluaciones periódicas de acuerdo con la evolución clínica del paciente.

Infecciones.

Más de 80 % de los casos cursará con infecciones respiratorias recurrentes como otitis media, neumonía y rinosinusitis, ocasionadas principalmente por bacterias encapsuladas. En una proporción menor se han reportado bacterias anaerobias, *Cándida* y *Aspergillus fumigatus*. El segundo sitio más frecuente de procesos infecciosos es a nivel gastrointestinal, los microorganismos identificados son *Campylobacter jejuni*, rotavirus y *Giardia lamblia*. Las infecciones cutáneas, oculares y renales se presentan en forma variable en 10 a 25 % de los casos. Los pacientes que cursan concomitantemente con defectos

en la inmunidad celular pueden presentar infecciones por gérmenes oportunistas como citomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii*, micobacterias atípicas y criptococo.¹⁰

Manifestaciones gastrointestinales.

Las manifestaciones gastrointestinales más frecuentes son diarrea crónica, hiperplasia nodular linfoidea y atrofia vellosa, que en conjunto se presentan en 20 a 60 % de los pacientes con IDCV.⁶ La causa de la enteropatía se desconoce, pero clínicamente se manifiesta con síntomas inespecíficos como estreñimiento, dolor y distensión abdominal. Los hallazgos macroscópicos incluyen hiperplasia linfoide nodular, atrofia de vellosidades e inflamación inespecífica. Microscópicamente hay ausencia de células plasmáticas, infiltración intraepitelial de linfocitos e hiperplasia de folículos linfoides. El diagnóstico diferencial más importante es con enfermedad celíaca, el cual puede llegar a ser complejo. Sin embargo, la ausencia de células plasmáticas y la hiperplasia linfoide es característica de IDCV; la utilidad de los anticuerpos en este contexto es limitada. A nivel hepático, la hiperplasia nodular regenerativa se presenta en 5 % de los pacientes con IDCV y puede manifestarse únicamente como elevación aislada de transaminasas. Algunos casos pueden progresar rápidamente a hepatitis autoinmune e hipertensión portal. Por lo tanto, ante la persistencia de pruebas de funcionamiento hepático anormales sin evidencia de otra causa, deberá considerarse la biopsia hepática, que en caso de mostrar infiltrados linfoides y fibrosis justificará el uso de inmunosupresores.

Manifestaciones pulmonares.

La enfermedad pulmonar se presenta en 30 a 70 % y es un motivo importante de morbimortalidad en pacientes con IDCV. Las bronquiectasias están presentes en 30 a 70 % de los pacientes con IDCV y son atribuibles a infecciones recurrentes; *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* son los microorganismos que frecuentemente colonizan. Las enfermedades intersticiales incluyen neumonía intersticial linfoide y enfermedad linfocítica granulomatosa. Ambas se caracterizan clínicamente por disnea progresiva y tos; para su diagnóstico se requiere tomografía pulmonar de alta resolución, que mostrará infiltrados intersticiales, zonas de opacidad y vidrio despulido con o sin fibrosis. Sin embargo, siempre que sea posible deberá realizarse el análisis histopatológico para distinguir ambas entidades, ya que la enfermedad linfocítica granulomatosa, aunque menos frecuente, tiene peor pronóstico. Los pacientes con esplenomegalia, citopenias autoinmunes, IgA disminuida y el porcentaje bajo de células CD21^{low}, tienen alto riesgo de desarrollar enfermedad linfocítica granulomatosa. El tratamiento de la enfermedad pulmonar está dirigido al problema subyacente. La administración de gammaglobulina a dosis de 600 a 800 mg/kg/dosis es esencial para prevenir daño pulmonar. En pacientes con enfermedad pulmonar intersticial el uso de esteroides, rituximab y azatioprina pueden considerarse, no obstante, los datos sobre su uso son limitados por lo que siempre deberá individualizarse el tratamiento.

Manifestaciones cardiacas.

No existe mucha referencia en relación con alteraciones cardiacas en pacientes IDCV, la mayoría se asocian a las complicaciones pulmonares, como la afección de cavidades derechas e hipertensión pulmonar secundaria a neumopatía crónica. Se han reportado otras alteraciones como dilatación del tronco de la aorta, aneurismas aórticos, insuficiencia mitral y tricuspídea.

Autoinmunidad:

Las enfermedades autoinmunes están presentes en 20 a 30 % de los pacientes con IDCV y pueden ser la manifestación inicial o única. Las más frecuentes son púrpura trombocitopénica autoinmune y anemia hemolítica autoinmune con una prevalencia de 5 a 8 %, pero se han reportado prevalencias hasta de 50 %. Pueden presentar concomitantemente, neutropenia autoinmune, dando lugar al síndrome de Evans. Los pacientes adultos portadores de IDCV pueden presentar, además, enfermedades autoinmunes como artritis seronegativa, anemia perniciosa, síndrome de Sjögren, uveítis, vasculitis, tiroiditis, alopecia, vitíligo, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y lupus eritematoso sistémico. El diagnóstico y el tratamiento de las citopenias autoinmunes son los mismos que en un paciente inmunocompetente, sin embargo, debemos tomar en cuenta los siguientes aspectos al utilizar inmunosupresores:

- Mantener las concentraciones de IgG séricas mayores a 800 mg/dL.
- Prescribir ciclos cortos de inmunosupresores.

En caso de pobre respuesta al tratamiento convencional puede prescribirse rituximab, con resultados favorables en 50 % de los casos. La esplenectomía deberá considerarse como última opción.

Linfoproliferación.

La linfoproliferación no asociada con malignidad, se presenta en 20 a 30 % de los pacientes e incluye la presencia de hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatías en general. Las linfadenopatías cervicales, mediastinales y abdominales son frecuentes; histopatológicamente se caracterizan por hiperplasia linfoidea atípica o reactiva, inflamación granulomatosa y ausencia de células plasmáticas con centros germinales mal definidos. Siempre deben ser valoradas para excluir una neoplasia, sobre todo cuando han crecido de forma aguda o se acompañan de síntomas B. En ausencia de malignidad requieren vigilancia periódica.

Enfermedad granulomatosa.

La enfermedad granulomatosa, puede ser localizada o difusa y se presenta en 8 a 22% de los pacientes con IDCV. Los sitios afectados son pulmón, bazo, piel, hígado, médula ósea, riñón, tracto gastrointestinal, ojos y cerebro. Las lesiones características son granulomas no caseificantes, variables en tamaño, y pueden aparecer dentro o fuera de los folículos linfoides y es considerada una expresión

de desregulación inmune. El tratamiento sugerido son los esteroides y se han reportado respuestas favorables con el uso de infliximab y anti-TNF.

Neoplasias.

Constituyen la causa más importante de mortalidad temprana, 20 % de los pacientes adultos con IDCV desarrollaran alguna neoplasia. Los linfomas no Hodgkin son la causa más frecuente y en ocasiones son difícil de distinguir de una proliferación linfoide policlonal. Los tumores sólidos como el cáncer gástrico, de mama, próstata, vejiga, páncreas, tiroides y pulmón también han sido descritos. El tratamiento es similar al que recibe un paciente inmunocompetente.

Manifestaciones neurológicas.

Han sido descritas con poca frecuencia e incluyen meningitis, enfermedades autoinmunes del sistema nervioso central y neuropatías con afectación sensitiva y motora.

1.4.4 TRATAMIENTO.

La piedra angular en el tratamiento de la IDCV es el reemplazo de IgG vía intravenosa o subcutánea, que previene infecciones bacterianas graves y complicaciones relacionadas con ellas, especialmente a nivel pulmonar. La dosis inicial sugerida es de 400 a 500 mg/kg/ mes para la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) que se administra cada tres o cuatro semanas.⁷ El ajuste mensual de la dosis se basa en la clínica y en los niveles de IgG; en pacientes obesos se recomienda calcular de acuerdo con el peso corporal ideal. Las reacciones más frecuentes durante la infusión son cefalea, náusea, vómitos, rubor, urticaria, escalofríos, mialgias, artralgias, dolor abdominal que responden a antihistamínicos, antiinflamatorios no esteroideos y a la disminución de la velocidad de infusión. La anafilaxia es poco común y está asociada a anticuerpos IgG anti-IgA presentes en algunos pacientes con IgA < 7 mg/dL, a pesar de esto, no es rutinario estudiar su presencia antes de iniciar el tratamiento. Se han descrito complicaciones renales como la nefritis osmótica en pacientes que recibieron IGIV, la mayoría asociadas a sucrosa, aunque la lesión renal puede ocurrir en cualquier paciente y producto, por lo que la función renal debe monitorizarse regularmente. En general, la aplicación ambulatoria de IGIV es segura. No existe un consenso en cuanto a los esquemas de administración de IGIV. En México se han propuesto esquemas que permiten su administración ambulatoria —sin premedicación— en tres a cinco horas, con incorporación de los pacientes a sus actividades cotidianas o laborales al término de la infusión, como el esquema ANCAR, el cual reporta reacciones leves moderadas en 12.9 %, y de ellas, la cefalea es la más frecuente en 3.1 %. Respecto a la inmunoglobulina subcutánea (IGSC), la dosis de adultos es de 100 a 200 mg/kg/semana y los intervalos de dosificación pueden variar de una a dos veces por semana; para hacer la transición de IGIV a IGSC puede realizarse siete días

después la última administración de IGIV debido a que la absorción de IGSC tarda de tres a siete días. Los niveles meseta también se puede alcanzar rápidamente con cinco infusiones diarias de la dosis semanal seguida de infusiones semanales. Las reacciones sistémicas de IGSC son raras. Existen diferentes presentaciones de gammaglobulinas disponibles en todo el mundo, con variaciones en sus propiedades fisicoquímicas incluyendo pH, concentración de sodio, osmolaridad, contenido de IgA y estabilizadores. Por lo tanto, los productos de IgG no son intercambiables y las marcas no deben sustituirse entre sí sin una correcta evaluación de las características del paciente.⁹

Trasplante.

La terapia de sustitución con gammaglobulina no previene todas las complicaciones de la IDCV, en algunos casos es necesario agregar terapia inmunosupresora, la cual está limitada por la ausencia de estudios científicos que avalen su seguridad y el riesgo de infecciones. El TCPH (trasplante de células progenitoras hematopoyéticas) ha surgido como una opción que favorece la reconstitución inmune en estos pacientes. Se han reportado casos de TCPH en IDCV, las indicaciones fueron linfoma, citopenia autoinmune y deterioro de la función respiratoria. De acuerdo con estos resultados, la situación actual del TCHP en IDCV es controversial, puede ser una opción terapéutica — pero no inicial— en pacientes seleccionados.⁸ Debido a su alta mortalidad y tasas bajas de reconstitución inmune debe ser restringido a pacientes con enfermedades linfoproliferativas y aquellos con complicaciones con evolución grave (autoinmunidad, enfermedad granulomatosa) en quienes las terapias convencionales han fallado.⁴

ANTECEDENTES.

Si bien dentro del estudio de los pacientes con inmunodeficiencias primarias y específicamente en el tipo común variable se solicitan subpoblaciones de linfocitos tanto para el diagnóstico y valoración del paciente, las alteraciones en los niveles de linfocitos T y el índice CD4/CD8 no son considerados un parámetro que se tome en cuenta ni para el diagnóstico o pronóstico de esta enfermedad.

En otras enfermedades como la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), este índice si es tomado en cuenta tanto para valorar la progresión de la enfermedad y como un parámetro para considerar mejoría en el tratamiento. La carga viral del VIH y la disminución resultante en las células T CD4 absolutas históricamente han servido como biomarcadores para la supresión inmunitaria del VIH y la respuesta al tratamiento. Sin embargo, con el éxito del tratamiento antirretroviral moderno y la supresión viral, es posible que el recuento absoluto de CD4 y la carga viral del VIH no reflejen con precisión los riesgos que enfrentan los pacientes porque la disfunción inmunitaria persiste a pesar de la normalización de los recuentos de CD4. Una explicación es que

estos marcadores no describen verdaderamente la disfunción inmunológica general del VIH que contribuye a la morbilidad y la mortalidad actuales. La relación CD4/CD8 describe con mayor precisión esta disfunción inmunitaria general y puede ser un mejor biomarcador para la progresión de la enfermedad, la respuesta al tratamiento, la morbilidad y la mortalidad para los pacientes con supresión viral. Una mayor comprensión de la relación CD4/CD8 y el impacto de su manipulación debe ser un objetivo para futuras investigaciones en distintos tipos de inmunodeficiencia tanto primarias como secundarias.¹⁶

Las células CD4 (cooperadoras) y las células CD8 (citotóxicas) son 2 fenotipos de linfocitos T, caracterizados por distintos marcadores de superficie y funciones que en su mayoría residen en los ganglios linfáticos pero también circulan en la sangre. La proporción normal de CD4/CD8 en huéspedes sanos está mal definida. Las proporciones entre 1.5 y 2.5 generalmente se consideran normales; sin embargo, existe una gran heterogeneidad porque el sexo, la edad, el origen étnico, la genética, las exposiciones y las infecciones pueden afectar la proporción. Las proporciones normales pueden invertirse a través de la apoptosis aislada o la muerte celular dirigida de las células CD4 circulantes, la expansión de las células CD8 o una combinación de ambos fenómenos. Una proporción baja o invertida de CD4/CD8 es un fenotipo de riesgo inmune y se asocia con alteraciones inmunológicas, inmunosenescencia e inflamación crónica independientemente de que la inmunodeficiencia sea primaria o secundaria.¹⁷

En la población VIH negativa, se considera un fenotipo de riesgo inmunológico cuando se encuentra bajo el índice CD4/CD8, también se considera que es una expresión de senescencia inmune y se asocia con una patología de amplio alcance, se considera además que puede predecir la morbilidad y la mortalidad en este grupo de pacientes. La alteración irreversible de la tolerancia autoinmunológica a los antígenos endógenos es un sello distintivo de la enfermedad autoinmune. En este entorno de disfunción inmune, puede surgir una proporción anormal de CD4/CD8. Además, si bien una relación anormal no está presente de manera uniforme en todas las enfermedades autoinmunes, en el lupus eritematoso sistémico se observa una proporción disminuida del índice. Una baja proporción de CD4/CD8 refleja la destrucción de las células pancreáticas β y puede predecir los diagnósticos de diabetes en familiares de primer grado de pacientes diabéticos tipo 1.¹⁸ En un estudio poblacional de neoplasias sólidas, una proporción invertida de CD4 / CD8 se asocia con enfermedad metastásica en comparación con pacientes con cáncer sin metástasis.¹⁹ Además, tras el infarto agudo de miocardio y la reanimación cardiopulmonar, una relación baja de CD4/CD8 es un signo de mal pronóstico.²⁰ A pesar de estas asociaciones, es importante reconocer que la presencia de una baja relación del índice no es claramente la causa o el efecto de una patología específica. Este reconocimiento se destaca aún más por la presencia de una baja proporción en condiciones fuera del espectro de la patología orgánica tradicional, que incluye una asociación entre relaciones bajas y un mal pronóstico en distintas enfermedades.²¹ Existe evidencia conflictiva sobre el uso

de una proporción de CD4/CD8 invertida (<1.0) como predictor de mortalidad en las personas ancianas con VIH negativo. Dos cohortes longitudinales de individuos suecos de edad avanzada demostraron que una proporción invertida (<1.0) se asoció con fragilidad y mortalidad. Estos estudios ayudaron a definir el fenotipo de riesgo inmunitario y aumentaron la posibilidad de utilizar la proporción del índice como biomarcador para estratificar el riesgo en poblaciones de edad avanzada. Estudios de cohortes posteriores en España y el Reino Unido encontraron que, si bien una relación baja de CD4/CD8 se asoció con el tiempo hasta la muerte en los análisis no ajustados, no se encontró asociación entre la proporción y la morbilidad en los análisis multivariantes.²¹ Además, un reciente estudio transversal de fragilidad y un estudio prospectivo de cohorte de morbilidad en residentes de hogares de ancianos canadienses descubrió que un mayor porcentaje de células T CD8 + de memoria central eran más predictivas de un aumento de la fragilidad que otros fenotipos inmunes, incluida una proporción de CD4/CD8 invertida. Por lo tanto, la relación CD4/CD8 puede no ser un marcador de morbilidad y/o mortalidad. Esto incluyendo en los pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria.²¹

En la experiencia de nuestro centro hemos observado la presencia de alteraciones en el índice CD4/CD8 en los pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria del tipo común variable y considerando los distintos estudios que se han comentado tanto en pacientes con VIH, infarto agudo de miocardio, neoplasias y edad avanzada en los que se ha encontrado alteración en este índice y su correlación con mala evolución y mortalidad, consideramos que es un parámetro que podría estar correlacionado con los niveles de inmunoglobulina G, A y M en pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable. En un estudio publicado en 2017 realizado en ratas en donde se analizaron los niveles de estrógenos, los niveles de inmunoglobulinas y el índice CD4/CD8, se observó que los niveles bajos de inmunoglobulina A, G y M se correlacionaba con índice CD4/CD8 bajo en ratas a senescentes y en el grupo sometido a castración química y quirúrgica.²² Hasta el momento estos resultados no se han corroborado en humanos. Por lo anterior este estudio pretende ser una primera aproximación para determinar si los niveles bajos de inmunoglobulinas en pacientes con inmunodeficiencia común variable se correlacionan con alteraciones en el índice CD4/CD8.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) comprende diversos trastornos de deficiencia de anticuerpos. La IDCV es el grupo más grande de inmunodeficiencias primarias (IDP) sintomáticas, con una incidencia de 1:10000 y 1:50000. Afecta a todos los grupos de edad, tanto adultos como niños, tampoco ha una según el sexo y la edad. El comienzo de los síntomas es por lo general entre la segunda y tercera décadas de la vida, afectando de forma severa a este grupo de edad que se encuentra en la plenitud de su etapa laboral, teniendo en consecuencia un gran efecto económico. Un grupo pequeño grupo

tiene manifestaciones en la infancia, presentando una gran cantidad de complicaciones con un impacto en los sistemas de salud. Los pacientes con esta enfermedad tienen un retraso diagnóstico de años y este retraso hace con frecuencia se manifiesten infecciones bacterianas severas, recurrentes y a veces crónicas, principalmente de las mucosas de los tractos gastrointestinal y respiratorio que podrían haberse evitado con un diagnóstico y tratamiento oportuno. En 25 a 50 % de los casos también se presentan procesos autoinmunes (las citopenias son las más comunes), complicaciones inflamatorias, granulomatosas, linfoproliferativas y desarrollo de cáncer.

Por lo anterior es importante encontrar mediciones clínicas y de laboratorio que permitan conocer si el paciente cuenta esta enfermedad y que también nos permita identificar su evolución y pronóstico. Uno de estos parámetros que no se ha estudiado en pacientes con inmunodeficiencia común variables es el índice CD4/CD8, el cual podría estar correlacionado con los niveles de inmunoglobulinas, pudiendo ser de utilidad este índice para diagnóstico y/o pronóstico de los pacientes con esta enfermedad.

¿Los niveles de IgG, IgA e IgM se correlacionarán con el índice de linfocitos CD4/CD8 en pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable?

JUSTIFICACION.

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo de enfermedades muy heterogéneo, la clasificación de las mismas es un proceso difícil de realizar ya que amerita la realización de estudios genéticos para la identificación precisa de la enfermedad.

La presencia de alteraciones tanto en la función como en el número de linfocitos es un proceso descrito en todas las inmunodeficiencias primarias.

La identificación de alteraciones en la relación de linfocitos T CD4/CD8 en pacientes con inmunodeficiencias primarias podría correlacionarse con los niveles de inmunoglobulina G, A y M, y podría ser un parámetro de laboratorio de utilidad en esta enfermedad.

HIPOTESIS.

El índice CD4/CD8 se correlacionará con los niveles de IgG, IgA, IgM en pacientes con Inmunodeficiencia Común Variable del C.M.N “20 de Noviembre”, ISSSTE.

OBJETIVO GENERAL.

Correlacionar el índice CD4/CD8 con los niveles de IgG, IgA, IgM en pacientes con Inmunodeficiencia Común Variable del C.M.N “20 de Noviembre”, ISSSTE.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Conocer los niveles de CD4 en pacientes con inmunodeficiencia Común Variables.
- Conocer los niveles de CD8 en pacientes con inmunodeficiencia Común Variables.
- Estratificar las correlaciones por grupos de edad en relación con niveles del índice CD4 y CD8.

METODOLOGIA

Se realizó un estudio transversal analítico, con pacientes del C.M.N. “20 de Noviembre”, con datos clínicos y diagnóstico principal registrado dentro del expediente electrónico del Sistema de Administración Hospitalaria (SIAH) de inmunodeficiencia común variable, en el periodo de tiempo comprendido entre el 01 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2018.

Se incluyeron los expedientes de pacientes con el diagnóstico de inmunodeficiencia común variable en los últimos 6 años (a partir del 2013 al 31 de diciembre de 2018), con el objetivo de obtener una muestra amplia de pacientes, y determinar el grado de asociación que existe entre el índice CD4/CD8 y la presencia de inmunodeficiencia común variable. El tamaño de muestra incluyó a todos los expedientes en el SIAH del C.M.N. 20 de Noviembre con los diagnóstico de inmunodeficiencia común variable comprendido en el periodo de tiempo entre el 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2017, se decidió incluir a todos los pacientes que se encuentren con este diagnóstico en el periodo de tiempo indicado, dado que la prevalencia de la enfermedad es baja y el número de pacientes con este diagnóstico en el servicio de inmunología es insuficiente para poder cubrir un número de pacientes mediante un cálculo de tamaño de muestra.

VARIABLES.

1. Sexo

Definición conceptual: La totalidad de características fenotípicas, genotípicas, funcionales y de estructura reproductiva que diferencian a un organismo entre hombre y mujer. (Término Mesh: “Sex”)

Definición operativa: Sexo consignado en el expediente.

Tipo de variable: nominal dicotómica.

Unidad de variable: 1: Hombre, 2: Mujer.

2. Edad:

Definición conceptual: Personas clasificadas por el tiempo en años transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de su medición. (Termino MeSH: "Age", Año: 1994)

Definición operativa: número de años cumplidos consignado en el expediente a la fecha de realización del estudio.

Tipo de variable: cuantitativa discreta.

Unidad de variable: años.

3. Inmunodeficiencia común variable.

Definición conceptual: Grupo heterogéneo de síndromes de inmunodeficiencia caracterizados por hipogammaglobulinemia de la mayoría de los isotipos, defectos variables de células B y la presencia de infecciones bacterianas recurrentes. (Termino MeSH; "Common Variable Immunodeficiency" Año: 1993)

Definición Operativa: pacientes en los cuales se encuentra consignado en el expediente clínico el diagnóstico de inmunodeficiencia común variable, además pacientes de nuevo ingreso que cumplan con los siguientes criterios, disminución de IgG de al menos dos desviaciones estándar debajo de la media para la edad, y de al menos una de IgM o IgA cualquier isotipo. La cual se presenta a la edad de dos años o más, con ausencia de isohemaglutininas y/o pobre respuesta de anticuerpos específicos a vacuna de polisacáridos y exclusión de otra causa de hipogammaglobulinemia.

Tipo de variable: cuantitativa continua

Unidad de variable: gr/mL

4. Índice CD4/CD8.

Definición conceptual: Relación de linfocitos T que expresan el antígeno CD4 y aquellos que expresan el antígeno CD8. Este valor es comúnmente evaluado en el diagnóstico y estadificación de enfermedades que afectan el sistema inmune, incluidas las infecciones por VIH. (Termino MeSH; "CD4-CD8 Ratio", Año: 1992)

Definición operacional: Valor reportado en el expediente electrónico en pacientes que cuenten con el diagnóstico de inmunodeficiencia común variable.

Tipo de variable: cuantitativa continua

Unidad de variable: índice (cociente resultante entre los valores de linfocitos CD4+ y linfocitos CD8+)

5. Numero de linfocitos T CD4+.

Definición conceptual: Número de linfocitos CD4+ por unidad de volumen de sangre. La determinación requiere el uso de un citómetro de flujo activado por fluorescencia. (Termino Mesh; "CD4 Lymphocyte Count", Año: 1995)

Definición operacional: Numero de linfocitos T CD4+ reportados en el expediente electrónico en pacientes que cuenten con el diagnóstico de inmunodeficiencia común variable.

Tipo de variable: cuantitativa continua

Unidad de variable: numero de linfocitos reportados en cel/ μ L.

6. Numero de linfocitos T CD8+.

Definición conceptual: Subpoblación crítica de linfocitos T reguladores involucrados en las interacciones restringidas de clase I del MHC. Incluyen tanto linfocitos T citotóxicos como linfocitos T supresores CD8 +. (Termino Mesh; "CD8-Positive T-Lymphocytes", Año: 1995)

Definición operacional: Numero de linfocitos T CD8+ reportados en el expediente electrónico en pacientes que cuenten con el diagnóstico de inmunodeficiencia común variable.

Tipo de variable: cuantitativa continua

Unidad de variable: numero de linfocitos reportados en cel/ μ L.

7. IgG

Definición operacional: La principal clase de isotipos de inmunoglobulina en el suero humano normal. Existen varias subclases de isotipos de IgG, por ejemplo, IgG1, IgG2A e IgG2B. (Termino Mesh: "Immunoglobulin G", Año: 2002).

Definición conceptual: Numero de inmunoglobulina IgG reportado en el expediente electrónico en pacientes que cuenten con el diagnóstico de inmunodeficiencia común variable.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Unidad de Variable: valor de inmunoglobulina IgG reportado en mg/dl

8. IgA

Definición operacional: Representa el 15-20% de las inmunoglobulinas séricas humanas, principalmente como el polímero de 4 cadenas en humanos o dímero en otros mamíferos. La IgA secretora A) es la principal inmunoglobulina en las secreciones. (Termino Mesh: "Immunoglobulin A", Año: 2002).

Definición conceptual: Numero de inmunoglobulina IgA reportado en el expediente electrónico en pacientes que cuenten con el diagnóstico de inmunodeficiencia común variable.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Unidad de Variable: valor de inmunoglobulina IgA reportado en mg/dl

9. IgM

Definición operacional: Clase de inmunoglobulina conformada con cadenas mu. La inmunoglobulina M puede fijar complemento. El nombre proviene de su alto peso molecular y originalmente se llamaba macroglobulina. (Termino MesH: "Immunoglobulin M", Año: 2002).

Definición conceptual: Numero de inmunoglobulina IgM reportado en el expediente electrónico en pacientes que cuenten con el diagnóstico de inmunodeficiencia común variable.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Unidad de Variable: valor de inmunoglobulina IgM reportado en mg/dl

APECTOS ÉTICOS.

El presente estudio fue diseñado observando los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecido en las normas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Medica mundial Tokio, Japón, octubre 1975, la 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª asamblea general Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, octubre 2000.

También durante la realización del presente se observaron de manera cuidadosa las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas de la conferencia internacional de Armonización y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en ejercicio de la facultad que confiere al Ejecutivo Federal la fracción I del Artículo 89 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y con fundamento en el Capítulo III, Artículo 34 donde se marcan las disposiciones generales de ética que deben cumplirse en toda investigación en seres humanos y menores de edad, además del artículo 17.

Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del

estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías;

- 1) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica realizada en este protocolo se realizó bajo los principios aceptados universalmente y está basada en un conocimiento minucioso de la literatura científica.
- 2) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación Biomédica que se realizara en este protocolo se presentara a consideración, comentario y guía del comité de investigación.
- 3) De acuerdo a las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas, para la realización de este protocolo los posibles riesgos e inconvenientes se sopesaron con los beneficios que se anticipa obtener para los sujetos del estudio y para la sociedad en general.
- 4) De acuerdo a las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas, para la realización de este protocolo la seguridad y el bienestar de los sujetos del estudio son los más importante y prevalecerán sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
- 5) Al publicar los resultados del protocolo, se preservará la exactitud de los datos y de los resultados obtenidos.
- 6) La información disponible antes del estudio sobre un producto de esta investigación está justificada para apoyar la propuesta de realizar el estudio
- 7) Los conocimientos están fundamentados en bases científicas razonables.
- 8) Se inició hasta que se obtuvo la aprobación por los comités de investigación y de ética.
- 9) Toda la información del estudio clínico será documentada y archivada de tal manera que permita la elaboración de informes, la cual podrá ser verificada e interpretada.
- 10) Se mantendrá la confidencialidad de los datos que permita la identificación de los sujetos del estudio.

El estudio se considera como una investigación sin riesgo de acuerdo a lo estipulado en el artículo 17 (Fracción III) de la LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACION PARA LA SALUD. Considerando como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este protocplo, la investigación se considera sin riesgo, ya que se emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.

Los datos clínicos y personales serán manejados exclusivamente por los investigadores de este protocolo, y serán utilizados sólo para las finalidades necesarias en el tratamiento estadístico del estudio. No se hará un mal uso de esta información, ni será alterada, distribuida o comercializada.

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Por el tipo de estudio (sin riesgo) no amerita obtener consentimiento informado de los participantes.

El protocolo fue sometido al Comité de Ética y Bioseguridad del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"; comprendido el estudio en el Reglamento de la Ley General de Salud. La información recabada del expediente clínico se manejará en forma confidencial y será presentada en forma anónima.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

CONDICIONES DE BIOSEGURIDAD

El trabajo de investigación será sometido para su aprobación por los comités hospitalarios del C.M.N. 20 de Noviembre.

Este estudio no representa ningún riesgo a los pacientes por tratarse de un estudio retrospectivo, los pacientes no serán sometidos a ninguna intervención. Por la naturaleza del estudio no se requirió de consentimiento informado.

RECURSOS.

Expediente clínico (físico y electrónico).

RESULTADOS.

Se analizaron un total de 37 pacientes, de los cuales 25 (67.2%) fueron mujeres y 12 (32.4%) fueron hombres, 19 pacientes (51.4%) presentaron alguna comorbilidad, las que encontramos fueron Hipertensión arterial sistémica 8 pacientes (21.6%), Diabetes Mellitus 3 pacientes (8.1%), Hipertensión arterial y diabetes mellitus 1 paciente (2.7%), Dislipidemia 6 (16.2%), síndrome metabólico 1 (2.7%), Retraso Mental 1 paciente (2.7%), cardiopatía isquémica 1 (2.7%), 28 pacientes presentaron algún tipo de autoinmunidad el cual corresponde al 75.7%, de estas las que encontramos fueron Neurofibromatosis en 1 paciente (2.7%), vitíligo en 3 pacientes (8.7%), lupus eritematoso sistémico en un paciente (2.7%), vasculitis en 3 pacientes (8.7%), Tiroiditis en 14 pacientes (37.8%), esclerosis múltiple 2 (5.4%), miosistis 1 paciente (2.7%), miopatía 1 paciente (2.7%), miopatía 1 paciente (2.7%), Artritis Reumatoide 1 paciente

(2.7%), colitis Linfoide 1 paciente (2.7%). 18 pacientes tenían además el diagnóstico de alergia lo cual corresponde al 48.6% del total, 14 contaban con el diagnóstico de rinitis alérgica (37.8%), alergia a medicamentos 1 (2.7%), rinitis alérgica y asma 2 pacientes (5.4%), urticaria 1 paciente (2.7%), 7 pacientes contaban con el diagnóstico de cáncer (18.9%), de estos 2 contaban con diagnóstico de cáncer de mama (5.4%), el resto de neoplasias encontradas con un paciente y un porcentaje de 2.7% fueron, linfoma gástrico, cáncer de colon, linfoma de hodgkin, linfoma, timoma.

La media de edad fue 42.62 años, con una desviación estándar de 21.8, niveles de CD4, con una media de 942.62 Cel x mm³, con una desviación estándar de 657.332, los niveles de CD8 tuvieron una media de 756.62 Cel x mm³ con una desviación estándar de 601.617, el índice CD4_CD8 tuvo una media de 1.60, con una desviación estándar de 1.13868, los niveles de IgG promedio fueron 455.56 mg/dl, con una desviación estándar de 177.401 mg/dl, la media de IgA fue 209.66 mg/dl, con una desviación estándar de 173.055, la media de IgM fue 129.24 mg/dl, con una desviación estándar de 112.751, la media de linfocitos CD3 fue 1859.35 Cel x mm³, con una desviación estándar de 1319.801, la media de linfocitos CD19 fue de 309.03 Cel x mm³, con una desviación estándar de 271.527, la media para linfocitos NK (CD16_CD56) fue de 376.42 Cel x mm³, con una desviación estándar de 775.016.

Dado el numero de datos obtenidos y la distribución de nuestros datos se realizó una correlación de Pearson, obteniendo significancia estadística en la correlación entre los niveles de CD4 y niveles de IgG con una correlación de -0.447 y una correlación para CD8 de -0.427, con una significancia estadística de 0.006 y .008 respectivamente. En el caso del índice de linfocitos CD4/CD8 se realizaron cortes a niveles de 1.2, 1.5, 1.6 para correlacionarlos con los niveles de IgG, se analizó mediante la realización de una prueba de U de Mann-Whitney y se encontró a los valores de 1.2 una P 0.072, con el valor de 1.5 una P de 0.975, y con 1.6 una P 0.612.

DISCUSIÓN

Del estudio realizado podemos observar que los niveles de CD4 y CD8 se encuentran correlacionados con la presencia de valores bajos de inmunoglobulina G, esto a pesar de que pertenezcan a dos fenómenos inmunológicos distintos, es decir uno se relaciona con la inmunidad celular y otro con la inmunidad humoral, esto podría explicarse como un fenómeno mediante el cual la alteración en la inmunidad humoral, se compensa con la sobre expresión de los niveles de linfocitos CD8, y por consecuencia se pierde la relación del índice de linfocitos CD4/CD8. Al analizar los distintos puntos de corte del índice de linfocitos CD4/CD8 observamos que existe una mayor correlación y significancia estadística con cuando este índice se encuentra por debajo de 1.5, como se reporta en la literatura, pero encontramos una mayor correlación con valores por debajo de 1.2, si bien no se encontró con significancia

estadística esto puede deberse al tamaño de muestra, por lo que se deberá de continuar con el reclutamiento de pacientes para aumentar el numero de pacientes.

CONCLUSIONES.

Posterior al análisis de los datos de nuestro estudio consideramos que los valores de CD4 y CD8 se encuentran relacionados con los niveles de inmunoglobulina G, por lo que deberán de ser tomados en cuenta tanto para el diagnostico como evolución de la enfermedad, tal y como se toman en cuenta en las inmunodeficiencias secundarias como la infección por virus de la inmunodeficiencia humana.

En lo que respecta al índice de CD4/CD8 también observamos una correlación con los valores de inmunoglobulina G sobre todo con valores por debajo de 1.2, si bien el valor de P no cumple los criterios para considerar que exista una significancia estadística esto consideramos es secundario al tamaño de muestra del nuestro estudio, por lo que se deberá de ampliar el mismo para encontrar significancia estadística.

ANEXOS.

ANEXO 1

Hoja de recolección de datos

Protocolo de investigación: Determinación del índice linfocitos CD4/CD8 en pacientes con inmunodeficiencia primaria en pacientes del C.M.N “20 de Noviembre”.

Número de folio: _____

Fecha: _____

Nombre completo: _____

Registro(s): _____

1. Género: Hombre (1) Mujer (2)

2. Edad: _____ años

3. Diagnostico de inmunodeficiencia primaria: Sí (1) No (2)

4. Determinación del Índice CD4/CD8

5. Determinación de los niveles de Inmunoglobulina IgG

6. Determinación de los niveles de Inmunoglobulina IgA

7. Determinación de los niveles de Inmunoglobulina IgM

8. Determinación de los niveles de CD4

9. Determinación de los niveles de CD8

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Nikita, R., Chitra, D. Overview of Immunodeficiency Disorders. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2015; 35(4): 599–623.
2. Hernández-Martínez, C., Espinosa-Rosales, F., Espinosa-Padilla, SE., Hernández-Martínez, AR., Blancas-Galicia, L. Conceptos básicos de las inmunodeficiencias primarias. *Rev Alerg Méx*. 2016; 63(2):180-189.
3. Pedraza, A., Vargas-Rumilla, MI., Ramírez-Roa, JL. Registro de inmunodeficiencias primarias en niños en un hospital de cuarto nivel. Bogotá, 2010-2016. *Rev Alerg Mex*. 2018; 65(4):341-348.
4. O’Farrill-Romanillos, PM., Herrera-Sánchez, DA., Hernández-Fernández, C., LópezRocha, EG., Inmunodeficiencia común variable en adultos. *Rev Alerg Mex*. 2017; 64(4):452-462
5. Yazdani, R., Seify, R., Ganjalikhani-Hakemi, M., Abolhassani, H., Eskandari, N., Golsaz-Shirazi, F., et al. Comparison of various classifications for patients with common variable immunodeficiency (CVID) using measurement of B-cell subsets. *Allergol Immunopathol*. 2017; 45(2):183-192.
6. López, V., Rodríguez, X., Olano, C., Common variable immunodeficiency: Digestive involvement of a systemic disease. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2013; 43(1):44-47.
7. Sriaroon, P., Ballow, M. Immunoglobulin Replacement Therapy for Primary Immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015 Nov;35(4):713-30.
8. Rizzi, M., Neumann, C., Fielding, AK., Marks, R., Goldacker, S., Thaventhiran, J., et al. Outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1371-1374.
9. Condino-Neto, A., Costa-Carvalho, BT., Grumach, AS., King, A., Bezrodnik, L., Oleastro, M., et al. Guidelines for the use of human immunoglobulin therapy in patients with primary immunodeficiencies in Latin America. *Allergol Immunopathol*. 2014; 42(3):245-260.
10. Angulo-Pérez, G., Vivar-Acevedo, E., Herrera-Sánchez, D. Identificación de microorganismos asociados con rinosinusitis crónica en pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable. *Rev Alerg México*. 2016; 63(1):26-31.
11. Berrón-Ruiz, L., O’Farrill-Romanillos, PM., López-Herrera, G., Vivas-Rosales, IJ. Inmunodeficiencia común variable y su asociación con defectos en células B de memoria. *Rev Alerg Mex*. 2018; 65(2):171-177.
12. Murata, C., Ramírez, AB., Ramírez, G., Cruz, A., Morales, JL., Lugo-Reyes, SO. Discriminant analysis to predict the clinical diagnosis of primary immunodeficiencies: a preliminary report. *Rev Alerg Mex*. 2015; 62(2):125-33.
13. Berrón-Ruiz, L. Alteraciones inmunológicas en la inmunodeficiencia común variable. *Rev Alerg Mex*. 2017; 64(1):87-108.
14. López-Herrera, G. Lymphocytes B and primary immunodeficiencies. *Rev Alerg Mex*. 2016; 63(1):58-70.
15. Cambray-Gutiérrez, JC., Herrera-Sánchez, DA., Blancas-Galicia, L., O’FarrillRomanillos, PM. Clínica de inmunodeficiencias primarias en adultos.

- Experiencia en un hospital de tercer nivel. *Rev Alerg Mex.* 2016; 63(4):334-341.
16. Young, J., Psychogiou, M., Meyer, L., Ayayi, S., Grabar, S., Raffi, F., Reiss, P., Gazzard, B., Sharland, M., Gutierrez, F., Obel, N., Kirk, O., Miro, JM., Furrer, H., Castagna, A., De Wit, S., Muñoz, J., Kjaer, J., Grarup, J., Chêne, G., Bucher, H. Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE) in EuroCoord. CD4 cell count and the risk of AIDS or death in HIV-Infected adults on combination antiretroviral therapy with a suppressed viral load: a longitudinal cohort study from COHERE. *PLoS Med.* 2012; 9(3):e1001194.
 17. Serrano-Villar, S., Sainz, T., Lee, SA., Hunt, PW., Sinclair, E., Shacklett, BL., Ferre, AL., Hayes, TL., Somsouk, M., Hsue, PY., Van Natta, ML., Meinert, CL., Lederman, MM., Hatano, H., Jain, V., Huang, Y., Hecht, FM., Martin, JN., McCune, JM., Moreno, S., Deeks, SG. HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8+ T cell activation, and increased risk of no-AIDS morbidity and mortality. *PLoS Pathog.* 2014; 10(5):31004078.
 18. Al-Sakkaf, L., Pozzilli, P., Tarn, AC., Schwarz, G., Gale, EA., Bottazzo GF. Persistent reduction of CD4/CD8 lymphocyte ratio and cell activation before the onset of type 1 (insulin dependent) diabetes. *Diabetologia.* 1989; 32(5): 322–5.
 19. Sigel, K., Wisnivesky, J., Crothers, K., et al. Immunological and infectious risk factors for lung cancer in US veterans with HIV: a longitudinal cohort study. *Lancet HIV.* 2017; 4(2): e67–73.
 20. Badejo, O., Chang, C., et al. CD8_ T-cells count in acute myocardial infarction in HIV disease in a predominatly male cohort. *Bio Med Research International.* 2015; 246870.
 21. McBride, JA., Striker, R. Imbalance in the game of T cells: What can the CD4/CD8 Tcell ratio tell us about HIV and health?. *PLoS Pathog.* 2017; 13(11): e1006624.
 22. Ming-Jun, S., Yi-Jun, Z., Ying-Er, Q., Min, H., Yun-Qin, H. Changes in the Level of Immunoglobulins and CD4/CD8 Ratio in Young and Aged Mice with Estradiol Deficiency. *Immunological Investigations.* 2017; 46(3): 305-313.