



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

*IDENTIFICACION DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR
CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIA
COMBINADA GRAVE EN EL SERVICIO DE INMUNOLOGÍA EN UN HOSPITAL
DE TERCER NIVEL DE MÉXICO*

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA PEDIATRICA

PRESENTA:

Dr. José Daniel Paz Guzmán

TUTOR:

Dra. Selma Cecilia Scheffler Mendoza

CO-TUTORES:

Dra. Ana Luisa Rodríguez Lozano

Dr. Eduardo Arias de la Garza

Ciudad de México; 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**IDENTIFICACION DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR
CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIA
COMBINADA GRAVE EN EL SERVICIO DE INMUNOLOGÍA EN UN HOSPITAL
DE TERCER NIVEL DE MÉXICO**

DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. VALENTINA VEGA RANGEL
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DR. MARCO ANTONIO YAMAZAKI NAKASHIMADA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE SUBESPECIALIDAD DE ALERGIA E
INMUNOLOGÍA PEDIÁTRICA

DRA. SELMA CECILIA SCHEFFLER MENDOZA
TUTOR DE TESIS

DRA. ANA LUISA RODRIGUEZ LOZANO
CO-TUTOR DE TESIS

DR. EDUARDO ARIAS DE LA GARZA
CO-TUTOR DE TESIS

ÍNDICE

DEDICATORIA	4
1. ANTECEDENTES	5
1.1 Origen y maduración del sistema inmune	5
1.2 Generalidades de los errores innatos de la inmunidad	5
1.3 Inmunodeficiencia combinada grave	6
1.4 Cuadro clínico de SCID	6
1.5 Diagnóstico de SCID	7
1.6 Tratamiento de SCID	9
1.7 Infección por Citomegalovirus en SCID	10
1.7.2 Diagnóstico de infección por CMV en SCID	12
1.7.3 Tratamiento de infección por CMV	13
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
4. JUSTIFICACIÓN	18
5. OBJETIVO GENERAL	19
6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
7. MATERIAL Y MÉTODOS	20
Diseño del estudio	20
Universo de estudio	20
Criterios de inclusión de casos:	21
Criterios de inclusión de controles:	21
Tamaño de la muestra	21
Variables	21
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS	25
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	26
10. RESULTADOS	27
10.1 Análisis descriptivo	27
10.2 Análisis bivariado	33
10.2.1 Infección por CMV	33
10.2.2 Remisión de infección	34
10.2.3 Fallecimiento de pacientes con infección por CMV	35
11. DISCUSIÓN	37
11.1 Inmunodeficiencia combinada grave	37
11.2 Infección por CMV	40
11.2.1 Remisión de infección	41
11.3 Fallecimiento de pacientes con SCID	42
12. CONCLUSIONES	44
13. BIBLIOGRAFIA	46
14. ANEXOS	49
15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	57

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A Dios, por poner mis manos y conocimientos en esta vocación, que es tan bella, y permitirme ayudar a otros.

A mis padres, por seguir acompañándome en el camino, por formarme y educarme con amor para poder ser lo que hoy soy, siempre motivándome e impulsándome a ser mejor en cada aspecto de mi vida. Esto será siempre por y para ustedes, gracias por su apoyo para que pudiera continuar este camino que elegí como forma de vida.

A mi futura esposa, Cristy, gracias por motivarme a iniciar este camino llamado subespecialidad, siempre has estado alentándome a seguir adelante, a aferrarme a lo que quiero y no dejarme dar por vencido, sin ti, todo esto no sería posible; los dos disfrutaremos los frutos que esto traerá. Sabes que te buscaré y amaré a través de mil mundos y diez mil vidas, nunca lo dudes.

A mis hermanos, Ale y Ray, por seguir siendo parte de este camino y continuar apoyándome, hasta en las veces que no seguí sin poder compartir con ellos momentos especiales.

A los Drs. Selma Cecilia Scheffler Mendoza, Ana Luisa Rodríguez Lozano y Eduardo Arias de la Garza por ser mis tutores de tesis y confiarme este trabajo que sé es especial e importante, por enseñarme a siempre esforzarme más por los pacientes. Dra. Selma, espero ser un día tan grande y genial como usted.

A las Dras. Aide Tamara Staines Boone y Edna Venegas Montoya, por abrirme los ojos y el corazón a esta especialidad, por ser mis primeras maestras y por creer en mí.

A mis amigos Ignacio, Estephania, Karen, Enrique y Asling, que, durante este tiempo, tan largo y corto a la vez, se convirtieron en hermanos, por compartir alegrías, tristezas, logros y errores, por hacer más cálidos los días. Sé que a dónde nos lleve la vida siempre tendremos esto, y también sé que llegarán muy lejos.

A mis pacientes, a lo largo de este camino me enseñaron de lo importante que es vivir en todo sentido, por permitirme crecer para poder seguir ayudándolos. Su fortaleza hace que todo esto, todo el esfuerzo, valga la pena.

1. ANTECEDENTES

1.1 Origen y maduración del sistema inmune

Las células madre hematopoyéticas dan origen a todas las células sanguíneas, el linaje linfoide surge de células pluripotenciales que a su vez se diferenciarán en linfocitos T (LT), linfocitos B (LB) y natural killer (NK) que forman parte de la inmunidad innata y adaptativa celular y humoral. Los precursores de LB inicialmente se desarrollan en la médula ósea y se movilizan al bazo y centros germinales de los ganglios linfáticos en donde maduran y se diferencian en células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas o LB de memoria. La producción de inmunoglobulinas, principalmente IgG, en el feto es pobre, sin embargo, los recién nacidos a término cuentan con protección inmunológica debido a el paso transplacentario de IgG materna que se inicia a la semana 32 de gestación, por lo que pacientes prematuros de 32 semanas de gestación o menos cursan con una deficiencia profunda de IgG; de la misma manera, la producción de anticuerpos específicos contra antígenos proteicos se realiza de forma adecuada a los 2 meses de edad, sin embargo, para los antígenos polisacáridos se ve retrasada hasta los 2 años de edad (1).

1.2 Generalidades de los errores innatos de la inmunidad

Los Errores Innatos de la Inmunidad (EII) son patologías causadas por variantes monogénicas en la línea germinal que provocan pérdida o ganancia de función de la proteína que codifican, pueden tener una herencia autosómica recesiva, dominante o ligada a X con penetrancia completa o incompleta. Se manifiestan con una susceptibilidad aumentada a infecciones y una diversidad de fenotipos autoinmunes, autoinflamatorios, alérgicos y/o malignos. En la actualidad se han descrito 406 entidades diferentes con 430 defectos genéticos que se clasifican y actualizan cada 2 años por la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (IUIS), siendo la última en 2019 (2).

1.3 Inmunodeficiencia combinada grave

Dentro de este grupo de EII, la Inmunodeficiencia Combinada Grave (SCID), por sus siglas en inglés) se considera una urgencia inmunológica en edad pediátrica que se encuentra clasificada dentro del grupo 1 correspondiente a las inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral, subgrupo A de SCID definido por linfopenia de LT CD3+ y a su vez este subgrupo cuenta con subclasificaciones dependiendo el tipo de variante genética, actualmente se han descrito más de 20, que sean causa de la patología y de la clínica con la que cursan los pacientes (1).

En este grupo de EII, al existir un arresto en el desarrollo los LT, conlleva consigo alteraciones en la función de LB y en ocasiones también de las células NK; es importante mencionar que al nacimiento estos pacientes tienen niveles protectores de IgG materna, por lo que la mayoría de los pacientes nacen asintomáticos aproximadamente los primeros 6 meses de vida, edad cuando son susceptibles a adquirir infecciones oportunistas que resultan ser potencialmente mortales si no se brinda el diagnóstico y tratamiento adecuado y oportuno.

A principios del siglo XXI se calculaba que su incidencia era infra estimada en 1 por cada 100,000 nacimientos por falta de diagnóstico de la misma, dicha cifra se ha logrado reducir con los métodos de diagnóstico actuales a 1 entre cada 40,000-75,000 nacimientos, sin embargo, puede variar dependiendo la región geográfica que se estudie (1,3–5).

1.4 Cuadro clínico de SCID

Al nacimiento los pacientes con este tipo de EII cursan asintomáticos por los niveles protectores de IgG materna, sin embargo, posteriormente a que estos niveles empiezan a disminuir, a los 6 meses de edad, comienzan con manifestaciones clínicas como falla de medro, diarrea refractaria, en algunos fenotipos pueden cursar también con hepatoesplenomegalia así como elevación de transaminasas, linfadenopatías, eosinofilia y elevación de IgE.

A la exploración física se encuentran sin presencia de amígdalas, la mayoría de las veces con datos de desnutrición. Dentro de los cuadros infecciosos que pueden presentar se encuentran principalmente las infecciones de vías aéreas inferiores (reportadas hasta en 86% de estos pacientes), seguidas de septicemia (58%), gastrointestinales (44%), viremias sintomáticas por Citomegalovirus (CMV) o virus Ebstein Barr (EBV) (33%), celulitis o abscesos cutáneos (19%), a este nivel también pueden cursar con infecciones fúngicas, principalmente por *Candida albicans*, o con presencia de eccema; infecciones óticas (16%), infecciones relacionadas a vacuna BCG y conjuntivitis (11% cada una), osteomielitis e infecciones urinarias (8% cada una) y meningitis (5.5%). El grado o penetrancia de cada manifestación clínica va a depender del tipo de variante genética con la que curse el paciente (1,4,5).

Las complicaciones que se pueden presentar secundarias a la administración de la vacuna de BCG pueden ser localizadas o diseminadas, dependiendo los niveles de LT con los que cuenten los pacientes ($< 250 / \text{L}$); la edad de aparición de las mismas varía desde algunos días de vida hasta los 12 meses de edad, esto depende de la edad de aplicación de la vacuna, con mayor riesgo de presentarlas en el primer mes de vida si se vacunan al nacimiento comparado con los vacunados posterior al mes de vida; la mortalidad secundaria a ellas también varía dependiendo de la edad de aplicación e la vacuna a pesar del tratamiento oportuno, con una edad media reportada al momento de la defunción de 6.8 meses de edad.

El cuadro diseminado secundario a BCG se denomina BCGosis cuyos sitios principales de afectación son ganglios extrarregionales al sitio de aplicación, piel y pulmones, con menor frecuencia en hígado, bazo y hueso (6).

1.5 Diagnóstico de SCID

Esta patología puede tener diferentes espectros dependiendo de los criterios con los que cumplan los pacientes; los criterios para establecer el diagnóstico de SCID típico se incluyen la ausencia o niveles disminuidos de LT ($< 300 \text{ CD3}^+ / \text{mm}^3$) y

LT funcionales disminuidos ($< 10\%$ del límite inferior de los valores normales) hallados con estimulación mitógena; se habla de SCID incompleto o *"leaky SCID"* cuándo es resultado de una variante genética hipomórfica en un gen que se reconoce como causante de SCID y ocasiona una producción de algunos LT ($300 - 1500 / \text{[L]}$) que son pobremente funcionales y proliferación menor al 30% ; síndrome de Omenn se asocia a con rash generalizado, niveles disminuidos de LT ($< 300 \text{ CD3} / \text{mm}^3$) y proliferación ausente o disminuida ($< 30\%$) además de manifestaciones como hepato o esplenomegalia, linfadenopatías, IgE elevada y eosinofilia.

Para poder realizar un diagnóstico oportuno, en el año 2010 el Departamento de Salud y Servicio Humanos de Estados Unidos recomendó utilizar de manera uniforme un tamizaje en todos los recién nacidos en el que se detectan círculos de escisión del receptor de LT (TRECs) con una alta sensibilidad y especificidad a través de una gota de sangre sobre papel filtro, lo que ha llevado a una identificación oportuna de estos pacientes y al inicio temprano de tratamiento para la prevención de infecciones así como de protocolos para el tratamiento definitivo de esta entidad, el trasplante de células madres hematopoyéticas (HSCT) o terapia enzimática, según sea el defecto genético que presente el paciente, sin embargo, obtener un resultado con TRECs bajos no se relaciona solamente con SCID, también se han reportado en otras entidades y condiciones del paciente como trisomía 21, síndrome de DiGeorge, síndrome de Ataxia Telangiectasia, trisomía 18, CHARGE, alteraciones cardiacas, anomalías gastrointestinales y prematuras, pero, sin importar la patología, ante un valor disminuido de TRECs se debe iniciar un abordaje del paciente con personal experto en el manejo y tratamiento de SCID (1).

Actualmente se han reportado estudios en la literatura que tienen la finalidad de medir los círculos de escisión kappa por tamizaje neonatal, mismos que se forman durante el rearreglo en el locus IGK durante el desarrollo de LB; al medir ambos se tiene la ventaja de identificar pacientes con EII que pudieran omitirse solamente con TRECs (3).

Posterior a obtener el resultado de tamiz neonatal del paciente se deben iniciar estudios inmunológicos cualitativos y cuantitativos como la medición de subpoblaciones linfocitarias por citometría de flujo, proliferación con mitógenos para la evaluación funcional de los linfocitos, maduración de LB para la detección de los mismos en diferentes estadios de maduración, niveles de inmunoglobulinas para evaluar la inmunidad humoral (1).

1.6 Tratamiento de SCID

Se recomienda como tratamiento preventivo en estos pacientes, suspender la aplicación de la vacuna de BCG debido a que se trata de una vacuna viva atenuada, sin embargo, en nuestro país es una vacuna que se aplica al nacimiento y la mayoría de los pacientes se encuentran vacunados al diagnóstico (6).

Una vez confirmado el diagnóstico es necesario implementar medidas de aislamiento protector para limitar la exposición a agentes infecciosos, de manera ideal en el ámbito hospitalario los pacientes debería contar con personal exclusivo para su atención, así como con indicaciones estrictas de lavado de manos, visitas limitadas; como parte del tratamiento se ha recomendado la administración de inmunoglobulina intravenosa (IVIG) con la finalidad de mantener niveles séricos de IgG en rangos de 500 – 800 mg/dL, considerar la administración de palivizumab para la prevención de infección por virus sincitial respiratorio, iniciar profilaxis con fluconazol es altamente recomendado para evitar infecciones fúngicas así como con aciclovir y trimetoprim/sulfametoxazol para la prevención de infecciones virales (virus herpes simple, CMV o EBV) y por *P. jiroveci* respectivamente, dentro de este rubro se contraindica la lactancia materna en caso de que la madre cuente con serología positiva para CMV. La administración de derivados sanguíneos debe limitarse a aquellos que sean leucorreducidos, irradiados y CMV negativos para evitar complicaciones infecciosas o enfermedad de injerto contra huésped (EICH) (1,7,8).

En caso de contar con vacuna de BCG aplicada se recomienda iniciar tratamiento con antifímicos aún si el paciente se encuentra asintomático para complicaciones secundarias a la vacuna, esto también parece influir, aunque no de forma significativa, en los resultados y pronóstico posterior al HSCT (6,7).

El tratamiento definitivo de esta patología tiene como finalidad resolver la disfunción inmunológica de los pacientes y consta del trasplante de HSCT alogénico, el cuál, idealmente debe realizarse dentro de los primeros 3.5 meses de vida, tiempo en el que se han reportado tasas de sobrevida a 2 años de 90% de manera general y de 95% si el paciente cursó libre de infecciones previo al procedimiento, comparado con el 50% de sobrevida en pacientes mayores de 3.5 meses con infecciones activas; del mismo modo, en algunas variantes de SCID, como deficiencia de ADA, los pacientes son candidatos a recibir terapia enzimática o HSCT autólogo con terapia génica (1,3,7).

1.7 Infección por Citomegalovirus en SCID

Uno de los agentes etiológicos causantes de infección viral oportunista que puede afectar a los pacientes con SCID es el CMV, cuya sintomatología se presenta en la mayoría de los casos en el primer año de vida, principalmente de tipo respiratorio y gastrointestinal, debido a que en las mucosas de estos sistemas se localizan predominantemente los reservorios para este virus; también puede afectar otros sistemas como cardiovascular, ocular y sistema nervioso central (9,10).

CMV es un virus pertenece a la familia de herpesvirus, con DNA de doble cadena y se han reportado tasas de seroprevalencia hasta de 50.4% en población general, mientras que en pacientes pediátricos las tasas son menores del 20.7%, sin embargo, estas cifras pueden variar dependiendo del área geográfica estudiada, edad y nivel socioeconómico. El virus se adquiere a edades tempranas a través de exposición a saliva, orina, leche materna y otras secreciones de personas infectadas, también es posible su transmisión por fomites debido a que cuenta con una viabilidad aproximada de 6 horas en ciertas superficies; otra forma de

transmisión es a través de órganos y tejidos trasplantados y transfusiones de hemoderivados, por lo anterior, en pacientes inmunosuprimidos es prioritario que los hemoderivados sean leucorreducidos (11).

Se ha demostrado que las madres seropositivas a CMV tienen altas tasas de reactivación en leche materna con una detección del 96% y riesgo de infección al recién nacido de 70%, además, la presencia del virus en leche materna se detecta desde el quinto día posterior al nacimiento y puede ser intermitente, por dicha razón una sola determinación no sería suficiente para descartar riesgo de infección, por lo que como prevención la lactancia materna debería suspenderse hasta asegurarse que la madre es seronegativa, sin embargo, algunos autores se encuentran estudiando si los beneficios de la lactancia materna pueden sobreponerse al riesgo de infección por CMV en pacientes con SCID (12–14).

1.7.1 Cuadro clínico por CMV en SCID

Los pacientes inmunocompetentes pueden cursar asintomáticos, presentar episodios de febrícula o síndrome similar a mononucleosis que posterior a un periodo de tiempo se autolimita y el virus entra en estado de latencia dentro de varios tipos celulares, pudiendo reactivarse en alguna situación en la que disminuye el sistema inmune (11). El cómo pasa a su forma latente en células madre CD34+, progenitores mieloides CD33+, monocitos, células dendríticas y órganos como pulmón no es muy claro aún.

En pacientes inmunocomprometidos, principalmente en aquellos con compromiso de LT, la infección puede presentarse de diversas maneras incluyendo neumonitis, hepatitis, encefalitis, colitis, citopenias y retinitis, todas con un curso más grave y mayores implicaciones clínicas, pudiendo progresar a enfermedades oncológicas linfoides, linfocitosis hemofagocítica y patologías autoinmunes (15).

De las infecciones anteriores, las infecciones respiratorias secundarias a agentes virales suelen ser las primeras manifestaciones de SCID y las originadas por CMV

pueden presentarse de forma indistinguible a las causadas por otros agentes virales, típicamente acompañadas con infiltrados pulmonares que condicionarán mal pronóstico, siendo un dato de alarma para sospechar de un EII, debido a que pueden perpetuar el estado de inmunodeficiencia, predisponiendo a los pacientes a infecciones graves así como a coinfecciones como las reportadas secundarias a CMV más *P. jirovecii* (16,17).

En casos en que la infección por este virus se cronifica los cuadros que se presentan pueden afectar a múltiples órganos como es la retina en donde cursa con afectación de este órgano o extenderse a la coroides, causando retinitis o coriorretinitis que ocasiona disminución de la agudeza visual, hemorragias intrarretinianas; a nivel de sistema nervioso central pueden presentar calcificaciones periventriculares, meningitis, ventriculoencefalitis y en sistema nervioso periférico pueden causar dolor relacionado con poliradiculoneuropatía; a nivel gastrointestinal la clínica va a depender del nivel de este sistema afectado pudiendo cursar con odinofagia o dolor retroesternal en afectación de esófago, epigastralgia o náuseas que indican afectación gástrica, diarrea o dolor abdominal que nos deben hacer sospechar de afectación intestinal (11).

1.7.2 Diagnóstico de infección por CMV en SCID

Se han reportado estudios en la literatura que demuestran una activación y expansión de linfocitos $T\gamma\delta+$, haciendo referencia que este repertorio de LT pudieran emplearse como screening para infección por CMV, situación que se refuerza al evidenciarse mayor expansión de este tipo de LT en mucosa respiratoria y gastrointestinal, lo anterior con el riesgo de promover cuadros autoinmunes como anemia hemolítica autoinmune (9).

Otros método de screening que se ha reportado y se continúa estudiando es la relación de CMV con anemia hemolítica autoinmune debido a que esta ha sido frecuentemente asociada a infecciones virales en pacientes pediátricos, siendo los anticuerpos calientes o IgG de esta patología autoinmune los más comúnmente

relacionados con CMV, sin embargo, su patogenia y especificidad no ha podido ser esclarecida en su totalidad, algunas de las teorías propuestas de esta relación son la reactividad cruzada entre epítomos virales y autoantígenos, otra menciona que los anticuerpos IgG anti-CMV sean los responsables del proceso hemolítico y que a mayor título de anticuerpos anti-CMV se presente mayor grado de hemólisis. Por lo anterior se continúa analizando la recomendación de sospechar infección por CMV al contar con COOMBS positivo en pacientes con SCID y la medición de los títulos virales en pacientes con hemólisis persistente (18,19).

Las técnicas de laboratorio que se emplean para su diagnóstico se pueden clasificar como no moleculares y moleculares. Dentro de las primeras contamos con cultivo del virus en sangre, orina u otros fluidos corporales, con serología (IgM e IgG) para CMV, detección de componentes virales en leucocitos y demostración de inclusiones celulares características por histopatología. Es importante mencionar que, en los pacientes con EII y en aquellos que hayan recibido IGIV previo a la toma de muestra, la serología para CMV puede ser poco confiable debido a la alteración en la producción de anticuerpos con riesgo de clasificarlos como seronegativos, siendo necesario realizar otro estudio diagnóstico para corroborarlo.

Dentro de los métodos moleculares el principal es la amplificación y detección de ácidos nucleicos virales (NAT) utilizando PCR. Finalmente, el diagnóstico se integra con la presencia de clínica sugestiva de infección y detección de CMV en el paciente (11, 20).

1.7.3 Tratamiento de infección por CMV

Dependiendo de los órganos involucrados en una infección crónica, los pacientes deben ser valorados por diferentes especialistas para poder iniciar tratamiento oportuno, como Oftalmología, Neurología, Gastroenterología o Neumología.

Dentro de las opciones terapéuticas con las que se cuenta para tratar este tipo de infección se encuentran dentro de los fármacos de primera línea el ganciclovir intravenoso y valganciclovir vía oral, este último no debe emplearse al momento de

la infección activa debido a su biodisponibilidad de 60% y a que los niveles séricos necesarios para inhibir la replicación celular no se logran alcanzar por esta vía de administración; ambos fármacos pueden emplearse como profilácticos en pacientes inmunosuprimidos. *Ganciclovir*, análogo sintético de guanina que bloquea la elongación del DNA viral, presenta citotoxicidad importante, pudiendo provocar como efecto adverso, neutropenia, anemia, trombocitopenia, diarrea y fiebre. El *Valganciclovir* es un profármaco de ganciclovir que tiene adecuada absorción intestinal y es rápidamente metabolizado a ganciclovir (11,12,15).

Como segunda línea se debe considerar el uso de foscarnet y cidofovir, el primero es un antiviral que deriva del ácido fosfórico e inhibe la polimerasa UL54 de DNA viral de varios agentes virales sin afectar el crecimiento celular normal, sin embargo, puede alterar la función renal por lo que esta debe ser monitorizada de forma muy estrecha durante su uso; el *cidofovir* es un análogo nucleósido fosfonato cíclico de citosina que inhibe de forma competitiva la incorporación de trifosfato de desoxicitidina en el DNA viral resultando en alteración de elongación de DNA viral, sin embargo, no es un agente anti-CMV muy potente y de igual forma puede producir nefrotoxicidad. Otros medicamentos que se encuentran en evaluación para la prevención de infección por CMV son *brincidofovir*, profármaco que aumenta los niveles intracelulares de cidofovir; *letermovir* actúa inhibiendo a UL-54, 56 o 97 terminasa viral.

El uso de IVIG o de inmunoglobulina específica de CMV como terapia adyuvante se recomienda en pacientes con infección grave y refractaria (11,12).

En pacientes inmunosuprimidos no se cuenta con algoritmos de tratamiento definidos, lo que ha llevado a que se desarrollen varios tipos de esquemas para su manejo, como la monitorización constante de cargas virales para determinar el momento de instaurar tratamiento o iniciarlo de forma profiláctica en todos los pacientes por determinado periodo de tiempo, mismo que no se ha determinado con certeza, siendo la sugerencia actual dar profilaxis por 2 a 12 semanas y

posteriormente medir cargas virales; los esquemas anteriores pueden precipitar el aumento en el riesgo de estos pacientes para presentar resistencia a tratamientos antivirales.

La resistencia a antivirales se define como el aumento de carga viral, que esta curse permanentemente elevada o que presente rebote al suspender el tratamiento adecuado, en pacientes pediátricos esto puede deberse a una infección causada por virus resistentes, secundaria a mutaciones virales durante el periodo de tratamiento o a persistencia de la replicación viral secundaria a dosis infraterapéuticas de los antivirales. En pacientes con SCID se ha documentado su desarrollo en periodos de tiempo más cortos, presentándose entre los primeros 10 días a 3 semanas de tratamiento. La resistencia se ha asociado a una alta tasa de mortalidad y mayor estancia hospitalaria, por lo que la recomendación es modificar el tratamiento a otro agente con actividad anti-CMV cuando sea posible (12).

Se ha reportado en la literatura que la terapia dual con gancilovir y foscarnet puede ser útil en el tratamiento de pacientes con CMV resistente, ya que se ha demostrado disminución de un logaritmo en la carga viral a 21 días de tratamiento, con efectos adversos similares a aquellos pacientes en tratamiento con monoterapia (ganciclovir o foscarnet) (21).

En pacientes inmunocomprometidos que son candidatos a HSTC las tasas de sobrevida a 5 años posteriores a este tratamiento en niños mayores a 3.5 meses de edad con infección activa al momento del trasplante solamente se comparan con el 90% de los que no presentaron infección previa al trasplante, es importante detallar que los menores de 3.5 meses que no presentaron infección por CMV previa a trasplante tienen una mayor tasa de sobrevida, reportada en 94%, por lo anterior es necesario implementar tratamiento adecuado y oportuno a este tipo de infección (12).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La inmunodeficiencia combinada grave es un error innato de la inmunidad que cursa con deficiencia principalmente de linfocitos T que, a su vez, inicia una cascada de eventos que condicionan alteraciones en la inmunidad celular y humoral. Lo anterior predispone a los pacientes a padecer infecciones graves por gérmenes oportunistas que condicionarán hospitalizaciones recurrentes y prolongadas, muchas veces limitando y retrasando la administración del tratamiento definitivo, el trasplante de células madres hematopoyéticas, lo que condicionará a su vez un pronóstico fatal dentro del primer año de vida, por tal razón, este cuadro es considerado una urgencia inmunológica.

El citomegalovirus en pacientes inmunocompetentes puede ocasionar cuadros asintomáticos o generar síntomas mínimos, sin embargo, en pacientes inmunosuprimidos, puede provocar un cuadro más grave caracterizado principalmente por involucro pulmonar y/o gastrointestinal que a pesar del tratamiento correcto puede tener un desenlace mortal, sin embargo, a pesar de la alta tasa de mortalidad que condiciona en pacientes con SCID no se cuenta con suficiente evidencia en la literatura acerca de factores de riesgo clínicos o paraclínicos a infección en esta inmunodeficiencia que nos permitan iniciar medidas terapéuticas oportunas contra este microorganismo.

El contar con factores de riesgo para infección por CMV en pacientes inmunosuprimidos ayudaría a establecer tratamientos oportunos para la prevención de la misma y con ello, reducir el tiempo de espera necesario para la realización de TCHP y favorecer el pronóstico de salud previo y posterior al trasplante, mejorando a su vez, la calidad de vida familiar de estos pacientes al reducir el número de complicaciones clínicas que ameriten hospitalizaciones prolongadas.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de infección invasiva por Citomegalovirus en pacientes diagnosticados con Inmunodeficiencia combinada grave en el Instituto Nacional de Pediatría?

4. JUSTIFICACIÓN

La infección por citomegalovirus es muy frecuente en pacientes diagnosticados con inmunodeficiencia combinada grave, sin embargo, el tratamiento se inicia una vez que los pacientes presentan síntomas sugestivos de la infección, lo que ocasiona que el pronóstico empeore comparado quizá con un inicio de tratamiento previo a la detección de la misma, es decir, como profilaxis.

A nivel internacional no contamos con bibliografía suficiente sobre factores de riesgo para detectar infección por citomegalovirus en pacientes diagnosticados con inmunodeficiencia combinada grave. Esto es importante debido a la alta tasa de mortalidad que condiciona este microorganismo en pacientes diagnosticados con esta urgencia inmunológica, ya que, al poder identificar dichos factores de riesgo,

podremos establecer el plan de tratamiento oportuno, adecuado y quizá, disminuir la incidencia de esta infección, mejorando así el pronóstico de los pacientes.

En nuestro Instituto contamos con pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia combinada grave que cursan con infección por citomegalovirus, es de llamar la atención las complicaciones que se presentan durante o después del curso de la infección, motivo por lo que es importante determinar si existen los factores riesgo para la misma en este tipo de pacientes.

5. OBJETIVO GENERAL

Describir los factores de riesgo para infección por citomegalovirus en pacientes diagnosticados con inmunodeficiencia combinada grave por el servicio de Inmunología en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo 2011 a 2021.

6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar los factores de riesgo para infección por CMV en pacientes con SCID
 - o Sexo
 - o Edad de inicio de síntomas secundarios a inmunodeficiencia
 - o Edad al diagnóstico de SCID

- Lactancia materna
- Inmunofenotipo
- Niveles de inmunoglobulinas séricas
- Valores de subpoblaciones linfocitarias
- Anemia hemolítica o Coombs positivo.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio observacional, analítico, retrospectivo, transversal

Universo de estudio

Población de estudio: Sujetos con diagnóstico de inmunodeficiencia combinada grave atendidos en un hospital de tercer nivel de 2011 a 2021.

Población elegible: Sujetos menores de 18 años de edad con diagnóstico de inmunodeficiencia combinada grave que acudieron al servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría de 2011 a 2021.

Criterios de inclusión de casos:

- Cualquier sexo.
- Haber sido atendidos en el servicio de Inmunología.
- Contar con diagnóstico de SCID
- Haber cursado con infección por CMV

Criterios de inclusión de controles:

- Cualquier sexo
- Haber sido atendidos en el servicio de Inmunología.
- Contar con diagnóstico de SCID
- No haber se documentado infección por CMV

Tamaño de la muestra

Es un muestreo por conveniencia, se incluirán a todos los sujetos con diagnóstico de inmunodeficiencia combinada grave del Instituto Nacional de Pediatría desde enero de 2011 hasta diciembre de 2021, con un tamaño de muestra identificado de 46 sujetos susceptibles de inclusión.

Variables

Nombre de la variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Medición de la variable
Edad de primer síntoma	Tiempo que ha vivido un paciente a partir del nacimiento hasta primer síntoma de inmunodeficiencia, medido en meses.	Cuantitativa continua	Meses
Edad de ingreso al Instituto	Tiempo que ha vivido un paciente a partir del nacimiento hasta su ingreso al Instituto, medido en meses.	Cuantitativa continua	Meses
Sexo	Características físicas y morfológicas que	Cualitativa dicotómica	0: Femenino 1: Masculino

	dividen a las personas en hombres y mujeres.		
Lactancia materna	Tipo de alimentación en la que el bebé recibe leche materna	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí
Complicación secundaria a vacuna BCG	Aparición de BCGitis o BCGosis secundario a la aplicación de vacuna BCG	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí
Edad de inicio de síntomas secundarios a inmunodeficiencia	Tiempo medido en meses desde el nacimiento hasta la aparición de sintomatología secundaria a inmunodeficiencia	Cuantitativa continua	Meses
Edad de diagnóstico de SCID	Tiempo medido en meses desde el nacimiento hasta el diagnóstico de SCID	Cuantitativa continua	Meses
Inmunofenotipo	Expresión en el número y función de linfocitos derivada de la alteración genética responsable del cuadro de inmunodeficiencia	Cualitativa nominal	0: T- B+ NK+ 1: T- B + NK- 2: T- B- NK+ 3: T- B- NK-
Defecto genético	Defecto genético que afecta la maduración y función de los linfocitos T	Cualitativa nominal	0: No identificado 1: ILR7A 2: Cadena γ común 3: Deficiencia de JAK3 4: ZAP70 5: RAG1/2
Infección por citomegalovirus	Presencia o ausencia de invasión por CMV, su multiplicación en tejidos y reacción del hospedero a su presencia.	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí
Compromiso sistémico por infección de CMV	Daño orgánico secundario a infección por CMV	Cualitativa nominal	0: Asintomático 1: 1 a 3 órganos afectados 2: Más de 3 órganos afectados

Serología materna para CMV	Medición de carga viral para CMV en madres de pacientes con SCID	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí 2: Se desconoce
Resultado de serología materna para CMV	Estado de positividad o negativadas para CMV en madres de pacientes con SCID	Cualitativa dicotómica	0: Negativa 1: Positiva 2: Se desconoce
Niveles plaquetarios	Conteo plaquetario reportado en niveles menores para la edad	Cualitativa nominal	0: Normal para la edad 1: Baja para la edad 2: Elevada para la edad
Anemia hemolítica	Presencia de anemia asociada Coombs (+)	Cualitativa dicotómica	0: Negativo 1: Positivo
Niveles de inmunoglobulina A	Determinación y cuantificación de inmunoglobulina A en sangre periférica por citometría de flujo	Cualitativa nominal	0: Normal para la edad 1: Baja para la edad 2: Elevada para la edad
Niveles de inmunoglobulina D	Determinación y cuantificación de inmunoglobulina D en sangre periférica por citometría de flujo	Cualitativa nominal	0: Normal para la edad 1: Baja para la edad 2: Elevada para la edad
Niveles de inmunoglobulina E	Determinación y cuantificación de inmunoglobulina E en sangre periférica por citometría de flujo	Cualitativa nominal	0: Normal para la edad 1: Baja para la edad 2: Elevada para la edad
Niveles de inmunoglobulina G	Determinación y cuantificación de inmunoglobulina G en sangre periférica por citometría de flujo	Cualitativa nominal	0: Normal para la edad 1: Baja para la edad 2: Elevada para la edad
Niveles de inmunoglobulina M	Determinación y cuantificación de inmunoglobulina M en sangre periférica por citometría de flujo	Cualitativa nominal	0: Normal para la edad 1: Baja para la edad 2: Elevada para la edad
Subpoblación linfocitaria CD3 ⁺	Determinación y cuantificación de linfocitos CD3 ⁺ en sangre periférica por citometría de flujo.	Cualitativa nominal	0: Normal para la edad 1: Baja para la edad 2: Elevada para la edad
Subpoblación linfocitaria CD4 ⁺	Determinación y cuantificación	Cualitativa nominal	0: Normal para la edad

	de linfocitos CD4 ⁺ en sangre periférica por citometría de flujo.		1: Baja para la edad 2: Elevada para la edad
Subpoblación linfocitaria CD8 ⁺	Determinación y cuantificación de linfocitos CD8 ⁺ en sangre periférica por citometría de flujo.	Cualitativa nominal	0: Normal para la edad 1: Baja para la edad 2: Elevada para la edad
Subpoblación linfocitaria CD19 ⁺ /CD20 ⁺	Determinación y cuantificación de linfocitos CD19 ⁺ /CD20 ⁺ en sangre periférica por citometría de flujo.	Cualitativa nominal	0: Normal para la edad 1: Baja para la edad 2: Elevada para la edad
Subpoblación linfocitaria CD16 ⁺ /56 ⁺	Determinación y cuantificación de linfocitos CD16 ⁺ /CD56 ⁺ en sangre periférica por citometría de flujo.	Cualitativa nominal	0: Normal para la edad 1: Baja para la edad 2: Elevada para la edad
Carga de citomegalovirus	Cuantificación de las partículas virales séricas de CMV en un paciente que cursa con infección secundaria al mismo.	Cuantitativa continua	copias/ℓ
Diagnóstico por patología	Reporte de infección por CMV a través de estudio histopatológico	Cualitativa dicotómica	0: Biopsia negativa 1: Biopsia con CMV
Complicación por infección de CMV	Secuela originada por infección previa por CMV	Cualitativa nominal	0: Ninguna 1: Coriorretinitis 2: Polirradiculopatía 3: Neumonitis 4: Colitis 5: Otras
Tratamiento adecuado de CMV	Medio cuya finalidad es la negativización de la infección por CMV	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí
Antiviral	Fármaco empleado para tratar infecciones ocasionadas por CMV.	Cualitativa nominal	0: Ninguno 1: Ganciclovir 2: Valganciclovir 3: Foscarnet 4: Cidofovir

Tiempo de negativización de carga	Tiempo en que la carga de CMV se reporta negativa desde el inicio del tratamiento antiviral	Cuantitativa continua	Días
-----------------------------------	---	-----------------------	------

Definiciones operacionales

- **Tratamiento adecuado de CMV:** Para fines de este protocolo se tomará como tratamiento adecuado cuando se haya recibido tratamiento antiviral a 10 mg/kg/día logrando negativizar carga viral.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización de este estudio se considerarán los requerimientos legales y regulatorios, acorde a los principios generales establecidos por los lineamientos para la buena práctica clínica (Conferencia Internacional sobre Armonización 1996) y la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial 2008). Dicha declaración rige la ética a nivel internacional, por la que el médico debe actuar en el mejor interés del paciente cuando brinda la atención médica.

Este es un estudio observacional y retrospectivo en el que se recabarán datos del expediente clínico de pacientes pediátricos con inmunodeficiencia combinada grave

que llevan seguimiento por el servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría, por lo que no requiere carta de consentimiento informado, sin embargo, se respetarán los derechos del paciente como el anonimato y la confidencialidad ya que no se identificarán en escritos o publicaciones derivadas de este trabajo.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se elabora una base de datos en Excel y se analizan con programa SPSS versión 25.

Las variables numéricas serán reportadas como promedio y desviación estándar en caso de tener una distribución normal, en caso contrario, se reportarán en medianas y, mínimos y máximos. Las variables categóricas reportadas con porcentajes.

Para el análisis de variables cualitativas se utilizará chi cuadrada o test exacto de Fisher.

Para los factores de riesgo se calcularán los odds ratio (OR). Dado que el desenlace es binario realizaremos una regresión logística para identificar los factores de riesgo.

10.RESULTADOS

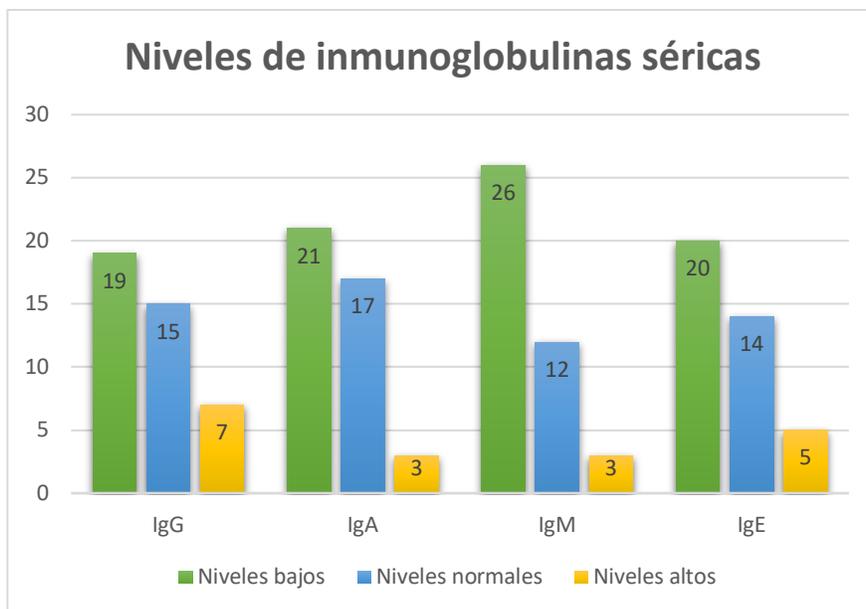
10.1 Análisis descriptivo

Se incluyeron cuarenta y seis pacientes, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión para este estudio. Treinta (65.2%) masculinos y dieciseis (34.8%) femeninos, con una mediana para la edad al primer síntoma relacionados a SCID de 2 meses (0-6 meses), mediana de edad al ingreso al Instituto de 6 meses (0-80 meses) y mediana al momento del diagnóstico de SCID de 5 meses (0-91 meses). Siete (15.2%) de ellos con inmunofenotipo T-B+NK+, quince (32.6%) T-B+NK-, trece (28.3%) T-B-NK+ y once (23.9%) con T-B-NK-; en cuanto al diagnóstico genético en veintisiete pacientes (58.7%) no se pudo identificar, cinco (10.9%) se detectaron

con deficiencia de la cadena alfa del receptor de interleucina 7 (IL7R α), nueve (19.6%) con deficiencia de cadena gamma común, uno (2.2%) deficiencia de JAK3, dos (4.3%) con deficiencia de ZAP70 y finalmente, dos (4.3%) con deficiencia de RAG1/2.

Al diagnóstico treinta y siete pacientes (80.4%) contaba con aplicación de la vacuna BCG, mientras que nueve (19.6%) no la tenían; de los pacientes que recibieron la vacuna, seis (16.2%) presentaron alguna complicación derivada de la misma por el estado de inmunosupresión. En cuanto a lactancia materna cuarenta y dos (87%) la recibieron, mientras que cuatro (8.7%) no; en cuarenta (86.9%) madres de los pacientes se desconoce si se realizó serología para CMV, a cinco (10.9%) sí se les realizó y a una (2.2%) no se realizó, de las madres en las que se realizó serología, dos (40%) tuvieron resultado positivo para CMV.

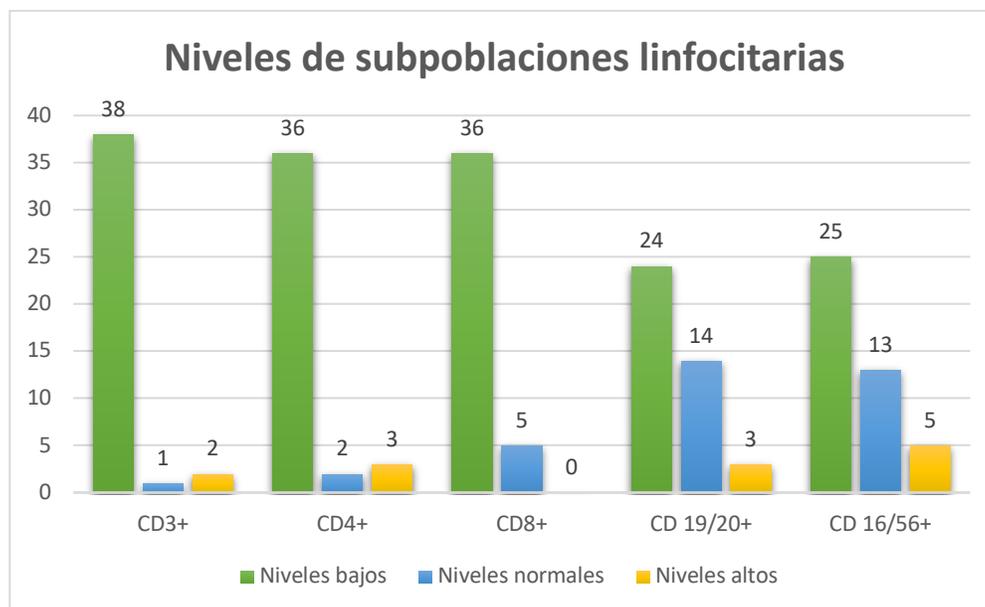
De los laboratorios inmunológicos solicitados al inicio del abordaje de SCID se reportaron cifras totales de IgG con mediana en 318 mg/dL (4.99 – 1000 mg/dL) diecinueve pacientes (41.3%) cursaron con niveles bajos para su edad, quince (32.6%) con niveles normales y siete (15.2%) niveles elevados para su edad, en cuanto a los niveles de IgA se reportó una mediana de 9.2 mg/dL (0 – 222 mg/dL), veintidós pacientes (45.7%) se reportaron con niveles bajos, diecisiete (37%) con niveles normales y tres (6.5%) con niveles elevados para la edad; de IgM encontramos una mediana de 18 mg/dL (0 – 94.3 mg/dL), veintiseis pacientes (56.5%) cursaron con niveles disminuídos, doce (26.1%) con niveles normales y tres (6.5%) con niveles elevados para la edad, finalmente, de los niveles de IgE se encontró una mediana en 1 IU/ml (0 – 4280 UI/mL), veinte pacientes (43.5%) se reportaron con niveles bajos, catorce (30.4%) con niveles normales y cinco (10.9%) con niveles elevados para su edad, como se representan en la **gráfica 1**. Del total de pacientes, en cinco casos (10.9%) no contamos con niveles de IgA, IgG e IgM, mientras que para siete (15.2%) no contamos con niveles de IgE. De igual manera, los niveles de inmunoglobulinas de dos pacientes (4.2%) se documentaron en estado post-trasplante de médula ósea.



Gráfica 1. Niveles de las distintas inmunoglobulinas séricas iniciales reportadas en la población de estudio

En cuanto a los niveles de linfocitos, se encontró una mediana de $2.114 \times 10^3/\mu\text{L}$ ($1.29 - 6.600 \times 10^3/\mu\text{L}$), treinta y dos pacientes (69.6%) reportaron niveles bajos para la edad, ocho (17.4%) niveles normales y uno (2.2%) niveles elevados para la edad; de las subpoblaciones linfocitarias, para $\text{CD}3^+$ se reportó una mediana en 40 células/ μL ($0 - 1.805 \times 10^3/\mu\text{L}$), treinta y ocho pacientes (82.6%) reportaron niveles disminuídos, dos (4.3%) niveles elevados y uno (2.2%) niveles normales para la edad; de $\text{CD}4^+$ se documentó una mediana en 8 células/ μL ($0 - 0.911 \times 10^3/\mu\text{L}$), treinta y seis pacientes (78.3%) cursaron con niveles bajos, tres (6.5%) con niveles elevados y dos (4.3%) con niveles normales para su edad; de linfocitos $\text{CD}8^+$ tuvimos una mediana en 27 células/ μL ($0 - 1.105 \times 10^3/\mu\text{L}$), treinta y seis pacientes (78.3%) presentaron niveles bajos y cinco (10.9%) niveles normales; en cuanto a los $\text{CD}19^+/\text{CD}20^+$ se encontró una mediana en 647 cel/ μL ($0 - 4.196 \times 10^3/\mu\text{L}$), veinticuatro pacientes (52.2%) tuvieron niveles bajos, catorce (30.4%) niveles normales y tres (6.5%) niveles elevados para su edad, y finalmente, para los linfocitos $\text{CD}16^+/\text{CD}56^+$ se documentó una mediana en 75 cel/ μL ($0 - 1.068 \times 10^3/\mu\text{L}$) con veinticinco pacientes (54.3%) mostrando niveles bajo, trece (28.3%) niveles normales y tres (6.5%) elevados para su edad, como se observa en la **gráfica 2**. Al

igual que las inmunoglobulinas, del total de pacientes, en cinco casos (10.9%) no contamos con niveles linfocitos totales ni subpoblaciones, y los niveles de tres pacientes (6.3%) se documentaron en estado post-trasplante de médula ósea.



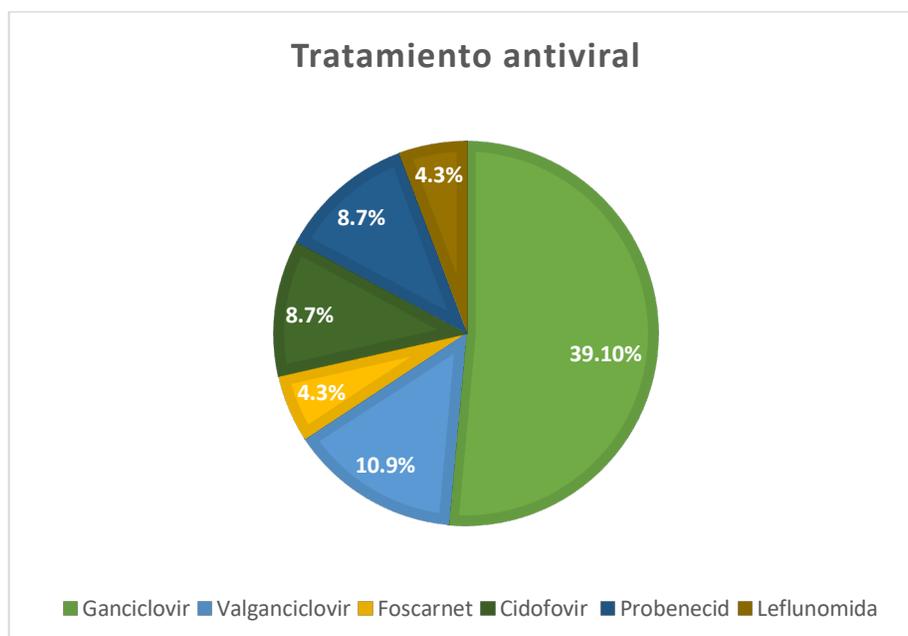
Gráfica 2. Niveles de las distintas subpoblaciones linfocitarias iniciales reportadas en la población de estudio

Para valorar la presencia de autoanticuerpos durante el curso de SCID se reportaron COOMBS, solo en ocho pacientes (17.4%) se reportó negativo y en seis (13%) fue positivo.

En cuanto a CMV, la mediana de edad de los pacientes al momento de la toma de la carga fue de 7 meses (0 – 144 meses), la mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de SCID a la toma de la carga viral fue de 1 mes (0 – 53 meses); catorce (30.4%) pacientes cursaron con infección por el virus y, treinta y dos (69.6%), no presentaron dicha infección; los pacientes con infección tuvieron una mediana de carga reportada en 30,052.5 copias/mL (0.23 – 8,374,497 copias/mL); de los pacientes que cursaron con infección, solamente dos (14.2%) no presentaron clínica de la misma. Dentro del abordaje de la infección se tomaron biometrías hemáticas en el momento que se reportaba la carga viral, en aquellos con carga positiva se reportaron siete (50%) con trombocitopenia, y solo en cinco (15.6%) de

los que no presentaron infección. En cuanto a biopsias realizadas ninguna reportó con datos compatibles con CMV.

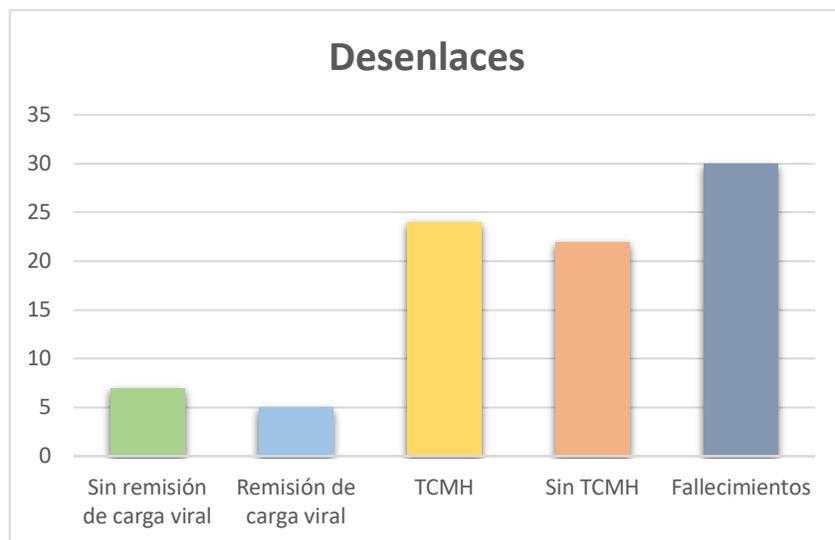
Para el tratamiento, dieciocho (39.1%) recibieron ganciclovir, de ellos, dos (11.1%) recibieron en dos ciclos y otros dos (11.1%) en tres ciclos diferentes; y en siete (38.8%) se inició ante la sospecha, pero finalmente se descartó infección; el rango de tiempo que lo recibieron fue de 0 – 176 días, el segundo ciclo fue por 0 - 55 días y el tercer de 0 – 48 días; cinco pacientes (10.9%) recibieron valganciclovir por un rango de tiempo de 0 – 44 días, de ellos, tres (60%) recibieron previamente ganciclovir; dos (4.3%) recibieron foscarnet por 3 dosis, y ambos previamente habían recibido ganciclovir; en cuanto a cidofovir y probenecid cuatro (8.7%) los recibieron como parte de su tratamiento en un total de 22 dosis, y de ellos, tres (75%) habían recibido ganciclovir; y finalmente, solo dos (4.3%) recibieron leflunomida por un rango de tiempo de 0 – 34 días, y ambos tuvieron previa dosis de ganciclovir, como se puede observar en la **gráfica 3**.



Gráfica 3. Tratamiento contra CMV recibido en la población de estudio

Finalmente, hablando sobre desenlaces de infección y SCID; de los pacientes que cursaron con infección por CMV, siete (50%) a pesar del tratamiento recibido, no

lograron remisión de la carga viral, cinco (35.7%) si lograron disminuir la carga viral a 0 copias/ml y de dos (14.2%) no contamos con cargas finales. Veinticuatro (52.2%) pacientes de la muestra se sometieron a trasplante de células hematopoyéticas y veintidos (47.8%) no fueron candidatos a dicho tratamiento. Treinta (65.2%) fallecieron, de ellos, nueve (15%) posterior a trasplante por complicaciones derivadas del mismo, de los cuales, cuatro (8.6%) fue secundario a infección por CMV; y uno (3.3%) por causas ajenas a su patología de base posterior a ser trasplantado, como se ve representado en la **gráfica 4**.



Gráfica 4. Desenlaces reportados en la población de estudio

Refiriéndonos específicamente a los 14 pacientes con infección por CMV, de los cuáles 10 eran masculinos (71.4%) y 4 niñas (28.5%), la mediana de edad al momento del reporte de la carga positiva fue de 2 meses (1 – 8 meses) y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de SCID hasta el momento de la toma de la carga tuvo una mediana de 1 mes (0 – 2 meses).

Relacionando los parámetros de laboratorios inmunológicos basales con la presencia de infección por CMV, en cuanto a la IgG, los 14 pacientes reportaron una mediana de 9.2 mg/dL (4.9 – 1000 mg/dL) la cuál es una cifra baja para cualquier edad, para IgA se documentó una mediana de 12 mg/dL (0 – 52 mg/dL) nuevamente baja para cualquier edad, con IgM se encontró una mediana de 18

mg/dL (0 – 55 mg/dL) baja para cualquier grupo de edad y para IgE en 3 IU/mL (0 – 37 IU/mL) normal para los diferentes grupos de edad en nuestra población.

Para los linfocitos totales en los 14 pacientes con infección se encontró una mediana de 2,417 cel/ μ L (630 – 3.467 x 10³/ μ L), para los CD3⁺ se reportó mediana de 320 cel/ μ L (0 – 1.711 x 10³/ μ L), con los CD4⁺ se documentó una mediana en 10.5 cel/ μ L (0 – 0.453 x 10³/ μ L), con los linfocitos CD8⁺ tuvimos una mediana en 20.5 cel/ μ L (0 – 1.105 x 10³/ μ L), para los CD19⁺/CD20⁺ se encontró una mediana de 1,049 cel/ μ L (0.493 – 2.374 x 10³/ μ L) y finalmente para los CD16⁺/56⁺ una mediana de 60.5 cel/ μ L (0 – 0.187 x 10³/ μ L).

En relación al inmunofenotipo de SCID, de los 14 pacientes que cursaron con infección por CMV, cuatro (28.5%) eran T- B+ NK+, cuatro (28.5%) T- B+ NK-, cuatro (28.5%) T- B- NK- y dos (14.2%) T- B- NK+. Refiriéndonos al diagnóstico genético, siete (50%) no tenían defecto identificado, cuatro (28.5%) presentaron deficiencia de cadena gamma común, dos (14.2%) IL7R α y uno (7.1%) deficiencia de ZAP70.

De los 14 pacientes, solamente 5 (35.7%) lograron remisión de la infección; refiriéndonos al tratamiento que recibieron, de los 14 pacientes infectados, once (78.5%) recibieron ganciclovir, tres (21.4%) valganciclovir, dos (14.2%) foscarnet, tres (21.4%) cidofovir y probenecid, y dos (14.2%) leflunomida.

Finalmente, solamente seis (42.8%) de los pacientes que cursaron con infección por CMV recibieron ganciclovir a dosis adecuada para nuestro protocolo (10 mg/kg), y de ellos, solamente uno (16.6%) logró remitir la infección por CMV.

10.2 Análisis bivariado

10.2.1 Infección por CMV

En relación a los factores de riesgo para los diferentes desenlaces, para desarrollar infección por CMV en SCID no encontramos relación entre el inmunofenotipo (p 0.726) ni en el diagnóstico genético (p 0.277) de este EII con la presencia o no de la infección por CMV.

A pesar de que más niños fueron infectados, en nuestra muestra no resultó ser significativo para predecir riesgo de la infección viral (OR 1.49, CI 95% 0.171 - 2.604, p 0.560). De igual manera, la edad de presentación del primer síntoma de SCID no resultó ser significativa para el desarrollo de la infección (OR 1.41, CI 95% 0.479 – 1.047, p 0.084).

La aplicación de la vacuna BCG, se podría considerar como factor protector (OR 0.84), sin embargo, el intervalo de confianza no se considera significativo (CI 95% 0.250 – 5.595; p 0.833); la lactancia aunque pareciera ser un factor de riesgo no resultó significativa (OR 1.34, CI 95% 0.071- 7.843; p 0.805).

En cuanto a los laboratorios basales, la presencia de trombocitopenia al momento de la toma de la carga viral resultó ser significativa para predecir riesgo de infección por CMV (OR 5.4, CI 95% 0.045 – 0.764; p 0.020). La presencia de hipogammaglobulinemia no se considera significativa para el desarrollo de infección (IgG [OR 0.46, CI 95% 0.526 – 8.724 y p 0.287], IgA [OR 0.20, CI 95% 1.088 – 22.148 y p 0.038], IgM [OR 0.38, CI 95% 0.676 – 9.947 y p 0.165] e IgE [OR 0.39, CI 95% 0.598 – 10.836 y p 0.206]).

Para la linfopenia de las diferentes subpoblaciones linfocitarias se reportó que la deficiencia de las mismas no se consideran significativas para el desarrollo de infección por CMV (linfopenia total [OR 0.56, CI 95% 0.388 – 7.986 y p 0.464]; CD3⁺ [OR 1.03, CI 95% 0.080 – 11.624 y p 0.975], CD4⁺ [OR 2.26, CI 95% 0.045 – 4.387 y p 0.486], CD8⁺ [OR 0.75, CI 95% 0.196 – 9.083 y p 0.769], CD19⁺/20⁺ [OR 0.58, CI 95% 0.460 – 6.280 y p 0.426] y CD16⁺/56⁺ [OR 0.5, CI 95% 0.535 – 7.474 y p 0.303]).

Por último, la presencia de autoanticuerpos aunque pudiera considerarse factor de riesgo para desarrollo de infección por CMV, no se consideró significativo en nuestra muestra (OR 2.63, p 0.276).

10.2.2 Remisión de infección

Refiriéndonos a la remisión de la infección por CMV encontramos en nuestra muestra que ni el sexo (OR 0.66 [CI 95% 0.071 – 31.575], p 0.794), la edad de

presentación del primer síntoma de SCID (OR 0.95 [CI 95% 0.409 – 2.656], p 0.930), ni cursar con algún inmunofenotipo de SCID en particular son significativos para lograr la remisión de infección.

La aplicación de la vacuna BCG, se podría considerar como factor para no alcanzar remisión de infección por CMV, sin embargo, el intervalo de confianza no se considera significativo (OR 1.6 [CI 95% 0.040 – 9.65], p 0.736); la lactancia no parece ser significativa para la remisión o no de la infección (OR 1.4; p 0.566).

En cuanto a los laboratorios basales, la presencia de trombocitopenia al momento de la toma de la carga viral no resultó ser significativa para predecir remisión de infección por CMV (OR 0.88, CI 95% 0.109 – 11.595; p 0.921). La presencia de hipogammaglobulinemia no se considera significativa para alcanzar o no la remisión de infección (IgG [OR 1, CI 95% 0.080 – 12.557 y p 1.000], IgA [OR 2.66, CI 95% 0.022 – 6.348, p 0.497], IgM [OR 0.66, CI 95% 0.136 – 16.542, p 0.741] e IgE [OR 3, CI 95% 0.017 – 6.654, p 0.472]).

Para la linfopenia de las diferentes subpoblaciones linfocitarias se reportó que la deficiencia de las mismas no se consideran significativas para lograr remisión de la infección viral (linfopenia total [OR 0.8, CI 95% 0.058 – 26.869 y p 0.887], CD3⁺ y CD4⁺ [OR 1, p 1.000], CD8⁺ [OR 0.88, CI 95% 0.058 – 26.869 y p 0.887], CD19⁺/20⁺ [OR 7.51, CI 95% 0.008 – 2.181 y p 0.158] y CD16⁺/56⁺ [OR 1.49, CI 95% 0.060 – 7.352 y p 0.741]).

En este segundo desenlace, la ausencia de autoanticuerpos, aunque pudiera considerarse factor un protector para lograr la remisión de infección, no se consideró significativo en nuestra muestra (OR 0.33, p 0.417).

Para finalizar, de los medicamentos administrados a los pacientes, ninguno demostró significancia para lograr la remisión de la infección.

10.2.3 Fallecimiento de pacientes con infección por CMV

Hablando de este último desenlace, encontramos que el ni el sexo (OR 0.30, CI 95% 0.779 – 14.102; p 0.105), la edad de presentación del primer síntoma de SCID

(OR 1.23, CI 95% 0.593 – 1.103; p 0.180), ni cursar con alguno de los inmunofenotipos de SCID, resultaron ser significativos para predecir fallecimientos.

La aplicación de la vacuna BCG, se podría considerar factor de riesgo, sin embargo, el intervalo de confianza no se considera significativo (OR 2.9 [CI 95% 0.076 – 1.505], p 0.155); la lactancia no parece ser significativa para predecir defunciones en pacientes con CMV y SCID.

En cuanto a los laboratorios basales, la presencia de trombocitopenia al momento de la toma de la carga viral de CMV no resultó ser significativa para predecir fallecimientos en SCID (OR 1.85, CI 95% 0.123 – 2.362; p 0.412). Para hipogammaglobulinemia, la presencia de deficiencia de IgG puede actuar como factor de riesgo para fallecer (OR 5.31 [CI 95% 0.042 – 0.832], p 0.028), la deficiencia del resto de inmunoglobulinas no se consideraron significativas.

Para la linfopenia de las diferentes subpoblaciones linfocitarias se reportó que la deficiencia de las mismas no se consideran significativas para predecir fallecimientos en SCID (linfopenia total [OR 1.1, CI 95% 0.188 – 4.390 y p 0.906], CD3⁺ y CD4⁺ [p 0.999, CD8⁺ [OR 0.5, CI 95% 0.201 – 19.914 y p 0.554], CD19⁺/20⁺ [OR 1.32, CI 95% 0.200 – 2.849 y p 0.678] y CD16⁺/56⁺ [OR 0.966, CI 95% 0.268 – 3.995 y p 0.960]).

Para terminar los desenlaces, la ausencia o presencia de autoanticuerpos no se consideró significativo al hablar de defunciones cursando con infección por CMV en SCID.

11. DISCUSIÓN

11.1 Inmunodeficiencia combinada grave

La inmunodeficiencia combinada grave es una urgencia inmunológica pediátrica cuya incidencia, antes infraestimada, por falta de diagnóstico de la misma, ha ido en aumento gracias a los métodos de diagnóstico actuales, siendo calculada en 1 entre cada 40,000-75,000 nacimientos, variando dependiendo de la región geográfica estudiada (1-3).

Dentro de las complicaciones que pueden presentar los pacientes afectados por este EII se encuentran las infecciones por patógenos oportunistas, como lo es el CMV, cuya sintomatología se presenta en la mayoría de los casos en el primer año de vida, principalmente de tipo respiratorio y gastrointestinal, seguidos de otros sistemas como cardiovascular, ocular y sistema nervioso central (9,10).

El virus se adquiere a edades tempranas a través de exposición a saliva, orina, leche materna, lo anterior resalta el punto de las madres seropositivas a CMV quienes tienen altas tasas de reactivación viral en leche materna con una detección del 96% y riesgo de infección al recién nacido de 70% (11-14).

Actualmente no contamos con suficiente evidencia en la literatura sobre factores de riesgo clínicos o paraclínicos para infección en esta inmunodeficiencia que nos permitan iniciar medidas terapéuticas oportunas contra este microorganismo con, sin embargo, se han estudiado algunas medidas diagnósticas preventivas para poder detectar a tiempo a los pacientes con SCID que se verán afectados por este

patógeno, como son el estudio de la expansión de linfocitos $T\gamma\delta+$ o la presencia de COOMBS positivo (9,18,19).

En cuanto a tratamiento, en pacientes inmunosuprimidos no se cuenta con algoritmos definidos para CMV, lo que ha llevado a que se desarrollen varios esquemas para su manejo, como la monitorización constante de cargas virales para determinar el momento de instaurar tratamiento o iniciarlo de forma profiláctica por cierto periodo de tiempo, mismo que no se ha determinado con certeza, siendo la sugerencia actual por algunos grupos, dar profilaxis a todos los pacientes con SCID por 2 a 12 semanas y posteriormente medir cargas virales, sin embargo, de todos esos pacientes, se desconoce quienes realmente cuentan con factores de riesgo para desarrollar la infección y de la misma manera no se ha estudiado con claridad cuáles son dichos factores de riesgo (12).

En el Instituto Nacional de Pediatría se reciben pacientes de todo el territorio país, se incluyeron 46 pacientes, los cuales cumplieron los criterios de SCID. En resumen, la mediana edad de la primera manifestación de nuestros pacientes al momento de la primera manifestación de inmunodeficiencia fue de 2 meses, con realización del diagnóstico de SCID a los 5 meses y mediana de edad al diagnóstico de infección por CMV fue de 7 meses. Lo anterior coincide con estudios que reportan la primera manifestación de SCID a partir de los primeros 6 meses de edad al iniciar el descenso de las inmunoglobulinas maternas, sin embargo, la edad o el rango de edad en que se diagnostica esta inmunodeficiencia así como la edad en la que se establece la infección por CMV no se ha podido establecer de forma clara por el retraso en el diagnóstico; en nuestro estudio observamos que ambos diagnósticos ocurren a edades tempranas en estos pacientes (1,4,5).

No se ha establecido un predominio en el género de los pacientes que se diagnostican con SCID, pero al ser las variantes genéticas más identificadas las ligadas al cromosoma X, se reportan más casos en pacientes de sexo masculino; de igual manera, no se ha establecido el predominio de un fenotipo en pacientes

con SCID, pero al ser esta patología mayormente diagnosticada en hombres se ha establecido un predominio del fenotipo T-B+NK-, y, en cuanto a los defectos genéticos dentro de los más identificados se encuentra la deficiencia de cadena gamma común. Nuestro estudio clínico respalda la información anterior ya que identificamos mayor número de pacientes masculinos diagnosticados con SCID, la mayoría de ellos con fenotipo T-B+NK- y el defecto genético que más identificamos fue el ya mencionado, defecto de la cadena gamma común.

Si bien, tanto la aplicación de la vacuna BCG y la lactancia materna se deben contraindicar en pacientes con diagnóstico de SCID, lamentablemente muchos pacientes aún las reciben por la ausencia de manifestaciones clínicas al nacimiento y el retraso en el diagnóstico de este EII, lo anterior lo confirmamos debido a que en nuestro estudio la mayoría de los pacientes contaban ya con la aplicación de BCG al momento del diagnóstico y de igual manera, la mayoría recibió lactancia materna (6,12,14).

Dentro de los criterios para poder establecer el diagnóstico de SCID se encuentra la presencia de linfocitos CD3⁺ disminuidos, principalmente $< 300 / \text{mm}^3$, y dependiendo la cifra con la que cuenten los pacientes se ubican dentro de alguno de los espectros de este EII. Con nuestros pacientes se reportó una mediana de CD3⁺ en 40 cel/ μL ($0 - 1.805 \times 10^3 / \mu\text{L}$) por lo que se encontraron dentro de todo el espectro de SCID, lamentablemente, no contamos con determinación de proliferación (1).

Para el tratamiento de esta inmunodeficiencia, lo ideal es que todos los pacientes reciban trasplante de células hematopoyéticas, sin embargo, no en todos los pacientes es posible por diversos motivos. Lo anterior se refleja en nuestros pacientes, en quienes solo la mitad fue candidato a este tratamiento. Finalmente, si no se recibe el tratamiento definitivo antes de los 3.5 meses de edad la tasa de supervivencia disminuye conforme el paciente va creciendo, como lo evidenciado en nuestra población de estudio en donde la mayoría lamentablemente, falleció (1,3,7).

11.2 Infección por CMV

En cuanto a CMV, no se ha reportado una edad en específico en la cual los pacientes con SCID sean más propensos a adquirir la infección. En el presente estudio la mediana de edad al momento de la toma de la carga fue de 7 meses y la mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de SCID hasta la identificación de infección viral fue de 1 mes; un poco menos de la mitad, catorce pacientes, cursaron con infección con una mediana de carga reportada en 30,052.5 copias/mL, ya la mayoría de los infectados cursaron con algún tipo de clínica, principalmente respiratoria, que es la principal reportada en la literatura (9,10).

Haciendo referencia al tratamiento, lamentablemente no contamos con pautas o algoritmos que nos especifiquen que antiviral es el más adecuado o que dosis es la más óptima para CMV en SCID, si bien en la literatura se reportan varios antivirales para esta infección en pacientes inmunocompetentes, nuestros pacientes recibieron, la mayoría ganciclovir, seguido valganciclovir, foscarnet, probenecid, cidofovir y leflunomida. Dentro del protocolo consideramos como tratamiento adecuado el administrar ganciclovir a 10 mg/kg/día, siendo solamente seis pacientes los que lo recibieron de forma adecuada.

En relación a los factores de riesgo, no se cuenta en la literatura con suficiente evidencia para poder determinar con claridad que características o condiciones de los pacientes con SCID los harán más propensos a desarrollar esta infección, por lo que en nuestro estudio analizamos varias características que nos parecieron de interés, para comenzar no encontramos relación entre el inmunofenotipo ni en el diagnóstico genético de este SCID con la presencia o no de infección por CMV.

A pesar de que más niños fueron infectados, esto no encontramos relación del género con la infección viral; de igual manera, la edad de presentación del primer síntoma de SCID no tuvo relación con el desarrollo de la infección.

Dentro de nuestros resultados, encontramos de forma ambigua que la aplicación de la vacuna BCG se podría considerar como factor protector para el desarrollo de

infección por CMV, siendo esto contrario a lo reportado en la literatura sobre el riesgo de su aplicación en pacientes con esta inmunodeficiencia; la lactancia, aunque pareciera ser un factor de riesgo, no tuvo una relación clara con la infección, sin embargo, es importante recordar que la mayoría de las madres son portadoras de este virus, y que el riesgo para los recién nacidos de contraer la infección es del 70%, por lo que se debe tomar en consideración este dato y someter a las madres de los pacientes a determinación de CMV (6,12–14).

La presencia de trombocitopenia es común dentro del margen de infecciones virales, ya sea previo a sus manifestaciones clínicas o durante la evolución de la misma y esto se pudo evidenciar dentro de nuestra población, encontrando relación entre el desarrollo de por CMV y la presencia de trombocitopenia, colocándolo como un factor de riesgo.

Para el resto de los parámetros paraclínicos, la deficiencia de anticuerpos de los diversos tipos de inmunoglobulinas y linfocitopenia de las subpoblaciones linfocitarias, no se encontramos relación alguna con el desarrollo de la infección viral.

Por último, como se ha estudiado dentro de las diversas técnicas de tamizaje que se comienzan a plantear dentro de la literatura para determinar la presencia de CMV en pacientes con SCID, encontramos relación como factor de riesgo entre la presencia de autoanticuerpos e infección por CMV en nuestros pacientes (18,19).

11.2.1 Remisión de infección

Dentro de este ámbito lamentablemente tampoco se han reportado factores que nos indiquen si los pacientes infectados pueden o no lograr la remisión de la misma, por lo que en nuestro estudio analizamos las mismas características mencionadas en el apartado anterior, encontrando los resultados que mencionaremos a continuación.

Encontramos en nuestra muestra que ni el sexo, la edad de presentación del primer síntoma de SCID, ni cursar con algún inmunofenotipo de SCID en particular guardan relación con alcanzar o no la remisión de la infección.

En cuanto a la aplicación de la vacuna BCG, como documentamos previamente, pudiera ser, dentro de controversia, un factor protector contra infección por CMV, pero al hablar de remisión de infección reportamos que su aplicación guarda relación como factor para no alcanzar remisión; la lactancia no presenta relación para la remisión o no de la infección.

En cuanto a los laboratorios basales, no encontramos relación entre la presencia de trombocitopenia, hipogammaglobulinemia de los diversas inmunoglobulinas y la linfopenia de las diversas subclases subpoblaciones linfocitarias con lograr o no la remisión de la infección.

Previamente reportamos que la presencia de autoanticuerpos puede ser factor de riesgo para desarrollar infección, siguiendo esta línea, documentamos dentro de nuestra población que la ausencia de autoanticuerpos guarda relación con lograr remisión de infección por CMV.

Para finalizar, de los medicamentos administrados a los pacientes, ninguno demostró significancia para lograr la remisión de la infección, sin embargo, de los 6 que recibieron tratamiento adecuado (10 mg/kg/día de ganciclovir), cinco lograron remisión de la infección.

11.3 Fallecimiento de pacientes con SCID

Hablando de este desenlace, encontramos que el ni el sexo, la edad de presentación del primer síntoma de SCID, ni cursar con alguno de los inmunofenotipos de SCID, presentan relación con los fallecimientos por este EII.

La aplicación de la vacuna BCG guarda relación como factor de riesgo, con el fallecimiento secundario a SCID, esto por las complicaciones que implica su aplicación en pacientes con esta inmunodeficiencia además de la probabilidad de que de manera indirecta el desarrollo de una complicación secundaria a su aplicación refleje el estado de inmunosupresión; lactancia no parece tener relación con el fallecimiento (6).

En cuanto a los laboratorios basales, la presencia de trombocitopenia ni la linfopenia de las diferentes subpoblaciones linfocitarias guardan relación con el fallecimiento por SCID, sin embargo, la presencia de deficiencia de IgG puede actuar como factor de riesgo para fallecer, lo anterior es similar a lo reportado en la literatura debido a la deficiencia de los linfocitos T y la incapacidad de activar a los linfocitos B, provocando disminución en la producción de inmunoglobulinas y haciendo a los pacientes más propensos a presentar infecciones graves no solo por patógenos oportunistas (1).

Para terminar, la ausencia o presencia de autoanticuerpos no guarda relación con el riesgo de fallecer secundario a esta inmunodeficiencia.

12. CONCLUSIONES

- La inmunodeficiencia combinada grave es una urgencia inmunológica pediátrica por las complicaciones que presenta y el compromiso hacia la vida de los pacientes, llegando a tener complicaciones fatales si no se diagnostica a tiempo y se inicia tratamiento oportuno.
- El citomegalovirus es de los principales agentes oportunistas que pueden afectar a este grupo de pacientes, derivando en complicaciones graves.
- No contamos con información sobre posibles factores de riesgo 100% identificados en pacientes inmunocomprometidos para desarrollar infección por CMV.
- Se requieren algoritmos de abordaje y tratamiento específicos para pacientes con inmunodeficiencias, este caso SCID, que cursen con infecciones por patógenos oportunistas.
- Se reporta un alto número de defunciones y gran cantidad de pacientes que no logran remisión de infección, esto es de suma importancia, ya que sigue existiendo retraso en el diagnóstico e inicio de tratamiento en estos pacientes a pesar de toda la información con la que disponemos.
- Presentamos el primer análisis que incluye diferentes características de pacientes con SCID, así como la clínica y laboratorios con los que cursaron,

con la finalidad de poder clasificarlas como factores de riesgo o protectores para el desarrollo de una infección fatal como es la causada por CMV.

- Se requieren estudios con una población mayor para poder determinar de forma clara y puntual la significancia de las características de los pacientes con SCID para el desarrollo de CMV.
- Con este estudio abrimos la puerta a futuras investigaciones e intervenciones relacionadas con el tema con el propósito de brindar a los pacientes afectados por esta inmunodeficiencia e infección oportunista una mejor calidad de vida, de igual manera, para dar al personal médico, desde primer contacto hasta subespecialistas, más herramientas para poder dar la importancia necesaria a estos padecimientos y a su referencia oportuna.

13. BIBLIOGRAFIA

1. Michniacki TF, Seth D, Secord E. Severe Combined Immunodeficiency: A Review for Neonatal Clinicians. *NeoReviews*. 2019; 20(6): e326-e335.
2. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *Journal of Clinical Immunology*. 2020 Jan 1;40(1):66–81.
3. van der Burg M, Mahlaoui N, Gaspar HB, Pai SY. Universal Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *Frontiers in Pediatrics*. Frontiers Media S.A. 2019; 7(391): 1-11.
4. Karaca NE, Aksu G, Genel F, Gulez N, Can S, Aydinok Y, et al. Diverse phenotypic and genotypic presentation of RAG1 mutations in two cases with SCID. *Clinical and Experimental Medicine*. 2009 Dec;9(4):339–42.
5. al Sukaiti N, Ahmed K, Alshekaili J, al Kindi M, Cook MC, Farsi T al. A Decade Experience on Severe Combined Immunodeficiency Phenotype in Oman, Bridging to Newborn Screening. *Frontiers in Immunology*. 2021 Jan 15;11(623199): 1-11.
6. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: Complications, risks, and vaccination policies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;133(4):1134–41.

7. Bustamante Ogando JC, Partida Gaytán A, Aldave Becerra JC, Álvarez Cardona A, Bezrodnik L, Borzutzky A, et al. Latin American consensus on the supportive management of patients with severe combined immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019 Oct 1;144(4):897–905.
8. Madkaikar M, Aluri J, Gupta S. Guidelines for Screening, Early Diagnosis and Management of Severe Combined Immunodeficiency (SCID) in India. *Indian Journal of Pediatrics*. Springer; 2016; 83(5): 455–62.
9. de Villartay JP, Lim A, Al-Mousa H, Dupont S, Déchanet-Merville J, Coumau-Gatbois E, et al. A novel immunodeficiency associated with hypomorphic RAG1 mutations and CMV infection. *Journal of Clinical Investigation*. 2005;115(11):3291–9.
10. Haddad E, Hoenig M. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *Frontiers in Pediatrics*. Frontiers Media S.A.; 2019; 7(481):1-5.
11. Dioverti MV, Razonable RR. Cytomegalovirus. Hayden RT, Wolk DM, Carroll KC, Tang Y-W, editors. *Microbiology Spectrum* [Internet]. 2016 Aug 12;4(4): 1-26.
12. Vora SB, Englund JA. Cytomegalovirus in immunocompromised children. Vol. 28, *Current Opinion in Infectious Diseases*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015; 28(4): 323–9.
13. Kelty WJ, Beatty SA, Wu S, Hanson IC, Demmler-Harrison GJ, Martinez CA, et al. The role of breast-feeding in cytomegalovirus transmission and hematopoietic stem cell transplant outcomes in infants with severe combined immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019 Nov 1;7(8):2863-2865.e3.

14. Walter JE, Heimall J. CMV-Seropositive Mothers of SCID: To Breastfeed or Not? Vol. 7, *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; 2019; 7(8): 2866–7.
15. Bateman CM, Kesson A, Powys M, Wong M, Blyth E. Cytomegalovirus infections in children with primary and secondary immune deficiencies. *Viruses*. MDPI; 2021; 13(10): 1-14.
16. Szczawinska-Poplonyk A, Jonczyk-Potoczna K, Ossowska L, Breborowicz A, Bartkowska-Sniatkowska A, Wachowiak J. Cytomegalovirus pneumonia as the first manifestation of severe combined immunodeficiency. *Central European Journal of Immunology*. 2014;39(3):392–5.
17. Cheng L, Liu K, Luo X, Mao X, Chen Y, Cao K. Co-infection of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and pulmonary CMV in a infant with X-linked severe combined immunodeficiency. *Diagnostic Cytopathology*. 2021 Sep 1;49(9):E340–3.
18. Murray JC, Carlos Bernini J, Bijou HL, Rossmann SN, Mahoney DH, Morad AB. Infantile Cytomegalovirus-Associated Autoimmune Hemolytic Anemia. 2001; 23(5): 318-321.
19. Khalifeh HK, Mourad YM, Chamoun CT. Infantile cytomegalovirus-associated severe warm autoimmune hemolytic anemia: A case report. *Children*. 2017 Nov 1;4(11):1-4.
20. Forlanini F, Dara J, Dvorak CC, Cowan MJ, Puck JM, Dorsey MJ. Unknown cytomegalovirus serostatus in primary immunodeficiency disorders: A new category of transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*. 2021 Apr 1;23(2):1-24.
21. Vora SB, Brothers AW, Waghmare A, Englund JA. Antiviral combination therapy for cytomegalovirus infection in high-risk infants. *Antiviral Therapy*. 2018;23(6):505–11.

14. ANEXOS

Anexo 1. Valores de referencia de subpoblaciones linfocitarias percentilados por edad

TABLE 15.5

T AND B LYMPHOCYTES IN PERIPHERAL BLOOD

Age	CD3 (Total T Cell) Count ^a (%) ^b	CD4 Count ^a (%) ^b	CD8 Count ^a (%) ^b	CD19 (B Cell) Count ^a (%) ^b
0–3 months	2.50–5.50 (53–84)	1.60–4.00 (35–64)	0.56–1.70 (12–28)	0.30–2.00 (6–32)
3–6 months	2.50–5.60 (51–77)	1.80–4.00 (35–56)	0.59–1.60 (12–23)	0.43–3.00 (11–41)
6–12 months	1.90–5.90 (49–76)	1.40–4.30 (31–56)	0.50–1.70 (12–24)	0.61–2.60 (14–37)
1–2 years	2.10–6.20 (53–75)	1.30–3.40 (32–51)	0.62–2.00 (14–30)	0.72–2.60 (16–35)
2–6 years	1.40–3.70 (56–75)	0.70–2.20 (28–47)	0.49–1.30 (16–30)	0.39–1.40 (14–33)
6–12 years	1.20–2.60 (60–76)	0.65–1.50 (31–47)	0.37–1.10 (18–35)	0.27–0.86 (13–27)
12–18 years	1.00–2.20 (56–84)	0.53–1.30 (31–52)	0.33–0.92 (18–35)	0.11–0.57 (6–23)
Adult ^c	0.70–2.10 (55–83)	0.30–1.40 (28–57)	0.20–0.90 (10–39)	

^aAbsolute counts (number of cells per microliter $\times 10^{-3}$).

^bNormal values (10th to 90th percentile).

^cFrom Comans-Bitter WM, de Groot R, van den Beemd R, et al. Immunotyping of blood lymphocytes in childhood.

Reference values for lymphocyte subpopulations. *J Pediatr.* 1997;130:388–393.

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

Anexo 2. Valores de referencia de inmunoglobulinas séricas percentilados por edad

TABLE 15.3**SERUM IMMUNOGLOBULIN LEVELS^a**

Age	IgG (mg/dL)	IgM (mg/dL)	IgA (mg/dL)	IgE (IU/mL)
Cord blood (term)	1121 (636–1606)	13 (6.3–25)	2.3 (1.4–3.6)	0.22 (0.04–1.28)
1 month	503 (251–906)	45 (20–87)	13 (1.3–53)	
6 weeks				0.69 (0.08–6.12)
2 months	365 (206–601)	46 (17–105)	15 (2.8–47)	
3 months	334 (176–581)	49 (24–89)	17 (4.6–46)	0.82 (0.18–3.76)
4 months	343 (196–558)	55 (27–101)	23 (4.4–73)	
5 months	403 (172–814)	62 (33–108)	31 (8.1–84)	
6 months	407 (215–704)	62 (35–102)	25 (8.1–68)	2.68 (0.44–16.3)
7–9 months	475 (217–904)	80 (34–126)	36 (11–90)	2.36 (0.76–7.31)
10–12 months	594 (294–1069)	82 (41–149)	40 (16–84)	
1 year	679 (345–1213)	93 (43–173)	44 (14–106)	3.49 (0.80–15.2)
2 years	685 (424–1051)	95 (48–168)	47 (14–123)	3.03 (0.31–29.5)
3 years	728 (441–1135)	104 (47–200)	66 (22–159)	1.80 (0.19–16.9)
4–5 years	780 (463–1236)	99 (43–196)	68 (25–154)	8.58 (1.07–68.9) ^b
6–8 years	915 (633–1280)	107 (48–207)	90 (33–202)	12.89 (1.03–161.3) ^c
9–10 years	1007 (608–1572)	121 (52–242)	113 (45–236)	23.6 (0.98–570.6) ^d
14 years				20.07 (2.06–195.2)
Adult	994 (639–1349)	156 (56–352)	171 (70–312)	13.2 (1.53–114)

^aNumbers in parentheses are the 95% confidence intervals (CIs).

^bIgE data for 4 years.

^cIgE data for 7 years.

^dIgE data for 10 years.

Data from Kjellman NM, Johansson SG, Roth A. Serum IgE levels in healthy children quantified by a sandwich technique (PRIST). *Clin Allergy*. 1976;6:51–59; Jolliff CR, Cost KM, Stivirns PC, et al. Reference intervals for serum IgG, IgA, IgM, C3, and C4 as determined by rate nephelometry. *Clin Chem*. 1982;28:126–128; and Zetterström O, Johansson SG. IgE concentrations measured by PRIST in serum of healthy adults and in patients with respiratory allergy: a diagnostic approach. *Allergy*. 1981;36:537–547.

Anexo 3. Valores de referencia de células sanguíneas por edad

TABLE 14.1

AGE-SPECIFIC BLOOD CELL INDICES

Age	Hb (g/dL) ^a	HCT (%) ^a	MCV (fL) ^a	MCHC (g/dL RBC) ^a	Reticulocytes	WBCs ($\times 10^3/\text{mL}$) ^b	Platelets ($10^3/\text{mL}$) ^b
26–30 weeks gestation ^c	13.4 (11)	41.5 (34.9)	118.2 (106.7)	37.9 (30.6)	—	4.4 (2.7)	254 (180–327)
28 weeks	14.5	45	120	31.0	(5–10)	—	275
32 weeks	15.0	47	118	32.0	(3–10)	—	290
Term ^d (cord)	16.5 (13.5)	51 (42)	108 (98)	33.0 (30.0)	(3–7)	18.1 (9–30) ^e	290
1–3 days	18.5 (14.5)	56 (45)	108 (95)	33.0 (29.0)	(1.8–4.6)	18.9 (9.4–34)	192
2 weeks	16.6 (13.4)	53 (41)	105 (88)	31.4 (28.1)	—	11.4 (5–20)	252
1 month	13.9 (10.7)	44 (33)	101 (91)	31.8 (28.1)	(0.1–1.7)	10.8 (4–19.5)	—
2 months	11.2 (9.4)	35 (28)	95 (84)	31.8 (28.3)	—	—	—
6 months	12.6 (11.1)	36 (31)	76 (68)	35.0 (32.7)	(0.7–2.3)	11.9 (6–17.5)	—
6 months–2 years	12.0 (10.5)	36 (33)	78 (70)	33.0 (30.0)	—	10.6 (6–17)	(150–350)
2–6 years	12.5 (11.5)	37 (34)	81 (75)	34.0 (31.0)	(0.5–1.0)	8.5 (5–15.5)	(150–350)
6–12 years	13.5 (11.5)	40 (35)	86 (77)	34.0 (31.0)	(0.5–1.0)	8.1 (4.5–13.5)	(150–350)
12–18 YEARS							
Male	14.5 (13)	43 (36)	88 (78)	34.0 (31.0)	(0.5–1.0)	7.8 (4.5–13.5)	(150–350)
Female	14.0 (12)	41 (37)	90 (78)	34.0 (31.0)	(0.5–1.0)	7.8 (4.5–13.5)	(150–350)
ADULT							
Male	15.5 (13.5)	47 (41)	90 (80)	34.0 (31.0)	(0.8–2.5)	7.4 (4.5–11)	(150–350)
Female	14.0 (12)	41 (36)	90 (80)	34.0 (31.0)	(0.8–4.1)	7.4 (4.5–11)	(150–350)

^aData are mean (± 2 SD).

^bData are mean (± 2 SD).

^cValues are from fetal samplings.

^d1 month, capillary hemoglobin exceeds venous; 1 hour: 3.6-g difference; 5 day: 2.2-g difference; 3 weeks: 1.1-g difference.

^eMean (95% confidence limits).

Hb, Hemoglobin; HCT, hematocrit; MCHC, mean cell hemoglobin concentration; MCV, mean corpuscular volume; RBC, red blood cell; WBC, white blood cell.

Data from Forestier F, Dattos F, Galacteros F, et al. Hematologic values of 163 normal fetuses between 18 and 30 weeks of gestation. *Pediatr Res*. 1986;20:342; Oski FA, Naiman JL. *Hematological Problems in the Newborn Infant*. Philadelphia: WB Saunders; 1982; Nathan D, Oski FA. *Hematology of Infancy and Childhood*. Philadelphia: WB Saunders; 1998; Matoth Y, Zaizor K, Varsano I, et al. Postnatal changes in some red cell parameters. *Acta Paediatr Scand*. 1971;60:317; and Wintrobe MM. *Clinical Hematology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999.

Anexo 4. Tabla referente a las características clínicas de los pacientes con SCID

CARACTERÍSTICA	N: 46 (%)	
Masculino	30 (65.2)	
Femenino	16 (34.8)	
Edad (mediana) al 1º síntoma (meses)	2	
Edad (mediana) al diagnóstico (meses)	5	
Inmunofenotipo	T-B+NK-	15 (32.6)
	T-B-NK+	13 (28.3)
	T-B-NK-	11 (23.9)
	T-B+NK+	7 (15.2)
	Sin identificar -	27 (58.7)
Diagnóstico genético	Deficiencia cadena gamma común – 9 (19.6)	
	Deficiencia IL7R α - 5 (10.9)	
	Deficiencia ZAP70 – 2 (4.3)	
	Deficiencia RAG 1/2 - 2 (4.3)	
	Deficiencia JAK3 – 1 (2.2)	
BCG	Sí – 37 (80.4)	No – 19 (19.6)
Lactancia materna	Sí – 42 (87)	No – 4 (8.7)

Anexo 5. Tabla referente a laboratorios basales de los pacientes con SCID

LABORATORIO		N: 46 (%)	
Niveles de inmunoglobulinas (mediana) (mg/dL)		IgM – 26 (56.5) ¹	
		IgA – 21 (45.7) ¹	
		IgE - 20 (43.5) ¹	
		IgG - 19 (41.3) ²	
		Total – 32 (69.6)	
Subpoblaciones linfocitarias (mediana) (cels/μl)¹		CD3 ⁺ - 38 (82.6)	
		CD4 ⁺ - 36 (78.3)	
		CD8 ⁺ - 36 (78.3)	
		CD19 ⁺ /20 ⁺ - 24 (52.2)	
		CD16 ⁺ /56 ⁺ - 25 (54.3)	
COOMBS		Se desconoce – 32 (69.6)	
		Negativo – 8 (17.4)	
		Positivo – 6 (13)	
Edad (mediana) al momento de la carga (meses)		7	
No. de infectados	Sí – 14 (30.4)	No – 32 (69.6)	

¹n: 41

²n: 40

Anexo 6. Tabla referente a descenclaces de los pacientes con SCID

DESCENLACE		N: 46 (%)	
No. de infectados	Sí – 14 (30.4)	No – 32 (69.6)	
Tratamiento*	Ganciclovir – 18 (39.1%)		
	Valganciclovir – 5 (10.9%)		
	Cidofovir y probenecid – 4 (8.7%)		
	Leflunomida - 3 (4.3%)		
	Foscarnet – 2 (4.3%)		
Sin remisión de infección	7 (50%)		
Trasplante	24 (52.2%)		
Defunciones	30 (65.2%)		

*Algunos pacientes recibieron más de un antiviral

Anexo 7. Tabla referente a las características de pacientes con SCID e infección por CMV

CARACTERÍSTICA		N: 14 (%)	
Masculino		10 (71.4)	
Femenino		4 (28.5)	
Edad (mediana) al momento de la carga (meses)		2	
Inmunofenotipo	T-B+NK+	4 (28.5)	
	T-B+NK-	4 (28.5)	
	T-B-NK-	4 (28.5)	
	T-B-NK+	2 (14.2)	
	Sin identificar	7 (50)	
Diagnóstico genético	Deficiencia cadena gamma común	4 (28.5)	
	Deficiencia ILR7 α	2 (14.2)	
	Deficiencia ZAP70	1 (7.1)	
Remisión	Ganciclovir	11 (78.5)	
	Valganciclovir	3 (21.4)	
	Cidofovir y probenecid	3 (21.4)	
	Foscarnet	2 (14.2)	
	Leflunomida	2 (14.2)	
Antiviral*	Sí – 37 (80.4)	No – 19 (19.6)	
Tratamiento adecuado con ganciclovir**	Sí – 6 (42.8)	No – 8 (57.2)	
Remisión con tratamiento adecuado con ganciclovir***	Sí – 5 (83.3)	No – 1 (16.7)	

*Algunos pacientes recibieron más de un antiviral

**10 mg/kg/día

***n: 6

15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Mayo 2022	Junio 2022	Julio 2022	Ago 2022	Sep 2022	Oct 2022	Nov 2022
Búsqueda bibliográfica	x						
MARCO TEORICO							
Antecedentes							
Planteamiento del Problema		x					
Justificación, Objetivos (General y Específicos)		x					
Material y Métodos		x					
Plan de análisis			x				
Recolección de la información			x				
Procesamiento de la información				x			
Análisis de la información				x	x		
Redacción de la Tesis					x	x	
Presentación de tesis							x