



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Evolución clínica y descripción de las alteraciones genéticas en los pacientes con diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica tratados en el Hospital Infantil de México, Federico Gómez de 2000-2021.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

Dra. María Fernanda Jiménez Álvarez

TUTORES:

Dr. Omar Josué Saucedo Ramírez
Dra. Elsy Maureen Navarrete Rodríguez



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2024





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.

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dr. Omar José Saucedo Ramírez
Adscrito del departamento de Alergología e Inmunología Pediátrica
Director de tesis



Dra. Elsy Maureen Navarrete Rodríguez
Adscrito del departamento de Alergología e Inmunología Pediátrica
Asesora metodológica

AGRADECIMIENTOS

Para Antonio, eres mi orgullo e inspiración. Tu presencia es mi mayor motivación, has sido el gran pilar de mis sueños y el más fiel compañero de aventuras. Te amo tanto así.

A mis padres, quienes han tenido fe en mis sueños cuando incluso a mí me faltaba. Jamás terminaré de agradecer todo lo que han hecho por mí, los amo con el alma.

A Dios, que me ha permitido alcanzar otra meta y ha puesto en mi camino a las personas correctas.

“Hay dos grandes días en la vida de una persona: el día en que nacemos y el día en que descubrimos para qué”

William Barclay.

ÍNDICE

1. MARCO TEORICO	5-12
1.1. Antecedentes	5
1.2. Definición	5
1.3. Epidemiología	6
1.4. Patogenia	7
1.5. Cuadro clínico	8
1.6. Diagnóstico	10
1.7. Tratamiento	11
1.8. Pronóstico	12
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
3. PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	14
4. JUSTIFICACIÓN	14
5. HIPOTESIS.....	14
6. OBJETIVOS.....	15
7. MÉTODOS.....	16
8. PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO.....	17
9. DESCRIPCION DE VARIABLES.....	17
10. RESULTADOS.....	22
11. DISCUSIÓN.....	28
12. CONCLUSION.....	30
13. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	31
14. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	31
15. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	32

1. MARCO TEÓRICO

1.1 ANTECEDENTES

Los errores innatos de la inmunidad (EII) o inmunodeficiencias primarias son un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias que comprenden alteraciones en las respuestas innatas y adaptativas del sistema inmunitario. Representan más de 431 trastornos genéticos y cada año se identifican al menos de 10 a 15 nuevos defectos genéticos asociados a EII.^{1,2}

Dentro de la clasificación más reciente de las EII, propuesta por expertos de la International Union of Immunological Societies, la enfermedad granulomatosa crónica se encuentra dentro de los defectos de la fagocitosis clasificados tanto en número como en función.²

La capacidad de los fagocitos para generar radicales libres de oxígeno es parte esencial de los mecanismos de defensa contra infecciones.

1.2. DEFINICIÓN

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es un síndrome de inmunodeficiencia primaria, que afecta la funcionalidad de la fagocitosis, esto causado por la pérdida o inactivación funcional de una o varias de las seis proteínas requeridas para hacer el complejo Nicotiamida-Adenina Dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa. Esta enfermedad se manifiesta con infecciones fúngicas y bacterianas graves y recurrentes, hiperinflamación local y sistémica y autoinmunidad.^{1,2,3}

1.3. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia estimada a nivel mundial es de 1:12,000-250,000 recién nacidos vivos.¹ En los Estados Unidos se calcula un estimado de 1:200,000 recién nacidos vivos.⁴ Respecto a México, actualmente se desconoce la incidencia de esta patología, sin embargo, en Latinoamérica, los trastornos de la fagocitosis, en conjunto, comprenden 8.6% de las inmunodeficiencias primarias, y en México representan 14.1%.^{5,6}

Esta enfermedad afecta principalmente al sexo masculino ya que del 65-70% (USA y Europa) de los casos son ligados al X.¹ Las tasas son casi idénticas entre los grupos étnicos y raciales, con aproximadamente un tercio de las variantes patogénicas ligadas al X que ocurren de novo. Sin embargo, en culturas con tasas altas de consanguinidad como en países árabes, Israel e India, la herencia autosómica recesiva presenta una mayor incidencia.^{7,8}

El defecto en gp91^{phox} se hereda de forma ligada al cromosoma X (LX), mientras que los defectos en las proteínas p22^{phox}, p47^{phox}, p67^{phox}, p40^{phox}, y EROS se heredan de forma autosómica recesiva (AR).^{1,5}

Mutación genética	Proteína afectada	Localización cromosomal	Tipo de herencia	Porcentaje de presentación
CYBB	NOX2 o gp91 ^{phox}	Xp21.1	Ligada al cromosoma X	65-70% (EUA y Europa)
CYBA	p22 ^{phox}	16q24	Autosómica recesiva	<5%
NCF1	p47 ^{phox}	7q11.23	Autosómica recesiva	25% (norteamericanos)
NCF2	p67 ^{phox}	1q25	Autosómica recesiva	<5%
NCF4	p40 ^{phox}	22a13.1	Autosómica recesiva	-
CYBC1	CYBC1 o EROS	17q25.3	Autosómica recesiva	-

1.4. PATOGENIA

El complejo NADPH oxidasa se compone de proteínas citosólicas y de membrana que se unen para la activación de fagocitos para producir superóxido. A partir del superóxido se generan otros radicales libre de oxígeno (RLO), los cuales son esenciales para destruir bacterias, hongos y micobacterias, además de la regulación de diferentes vías de la inflamación.^{1,3,9}

La NADPH oxidasa de los fagocitos está compuesta de seis subunidades: gp91^{phox} (phagocyte oxidase) (también nombrada como NOX2), p22^{phox}, p47^{phox}, p67^{phox}, p40^{phox} y la proteína chaperona EROS. Las mutaciones en cualquiera de los genes que codifican para las seis subunidades estructurales de la NADPH dan como resultado una producción defectuosa de RLO y el síndrome de la EGC.⁴

La enzima NADPH oxidasa se encuentra en la membrana plasmática y en la membrana de las vesículas intracelulares de leucocitos fagocíticos, es decir, se expresa en neutrófilos, monocitos, macrófagos, eosinófilos, células dendríticas, linfocitos B y T. Sin embargo, la expresión y actividad enzimática es mayor en neutrófilos y eosinófilos. Sin infección u otro estímulo, el complejo NADPH oxidasa permanece inactivo; sin embargo, requiere la interacción con patógenos y su introducción al fagosoma para activar el complejo y producir las RLO.²

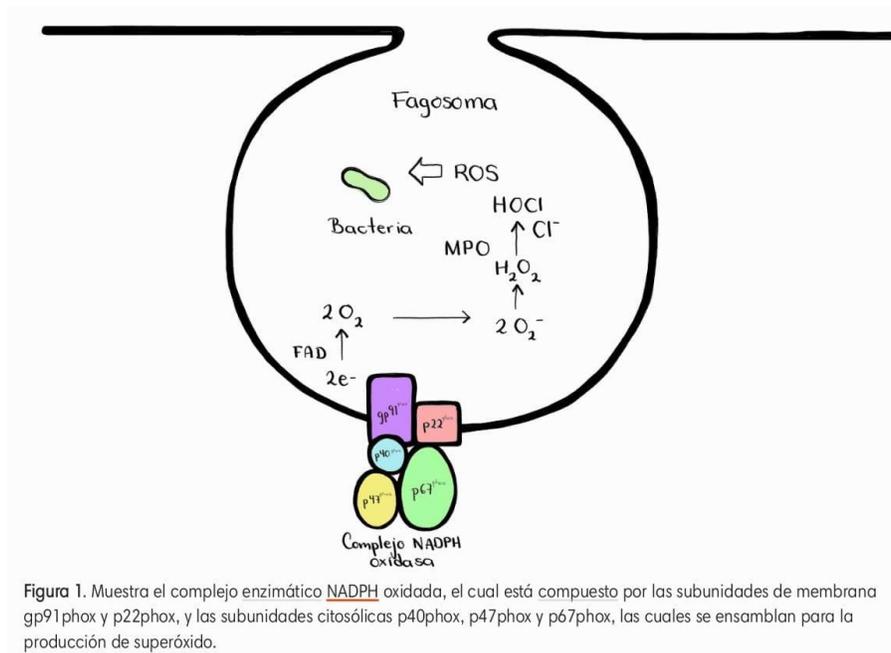


Figura 1. Muestra el complejo enzimático NADPH oxidada, el cual está compuesto por las subunidades de membrana gp91^{phox} y p22^{phox}, y las subunidades citosólicas p40^{phox}, p47^{phox} y p67^{phox}, las cuales se ensamblan para la producción de superóxido.

El complejo NADPH oxidasa cataliza la transferencia de los electrones de oxígeno, generando el anión superóxido (O_2^-), que se dismuta a peróxido de hidrógeno (H_2O_2), los cuales son precursores de radicales libres de oxígeno aún más reactivos como el radical hidroxilo (OH^-) o ácido hipoclorhídrico ($HOCl$), los cuales están implicados en la erradicación de agentes infecciosos, digestión de antígenos proteicos y en procesos regulado por redox, los cuales limitan la inflamación.^{10,11,12} A su vez la proteína chaperona EROS contribuye a la formación de NET (por sus siglas en inglés Neutrophil Extracellular Traps). Los NET son fibrillas de cromatina descondensadas recubiertas con proteasas e histonas granulares, estas pueden atrapar y matar patógenos extracelulares, proceso conocido como NETosis, siendo de importancia para la eliminación de hongos pues las hifas son demasiado grandes para ser fagocitadas.

Las mutaciones AR o LX en los genes del complejo NADPH oxidasa provocan disminución o ausencia de RLO lo que provoca EGC clásica, la cual se caracteriza por infecciones recurrentes y graves, autoinmunidad, además de manifestaciones de inflamación aberrante.^{1,12}

1.5. CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico de esta enfermedad se distingue por presentar infecciones recurrentes por diversos agentes etiológicos y un estado inflamatorio el cual condiciona la formación de granulomas en un 56%.^{3,5}

Respecto los órganos más frecuentemente afectados por la formación de granulomas incluyen los pulmones, ganglios linfáticos, hígado y piel.¹³

Característicamente los pacientes presentan infecciones recurrentes por patógenos bacterianos y fúngicos, sin embargo, suelen presentar pocos signos y síntomas a pesar de presentar infecciones significantes. Las principales manifestaciones clínicas infecciosas en orden descendente de frecuencia son neumonía 67%, linfadenopatías, adenitis supurativa, e infecciones cutáneas en

73%, diarrea crónica 44%, abscesos 41%, otitis, rinitis y faringitis 33%, septicemia 23%, infecciones de vías urinarias 10%, osteomielitis 15% y pericarditis 10%.¹⁹

Respecto a las infecciones bacterianas, su incidencia ha decrecido a partir de 1980, cuando la profilaxis con trimetoprim sulfametoxazol se volvió rutinaria. Con relación a los agentes etiológicos más frecuentes se encuentran *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Escherichia coli*, *Candida ssp*, *Aspergillus spp*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella spp*, *Salmonella* y *Nocardia spp*.^{10,12} Ciertas infecciones bacterianas se consideran virtualmente patognomónicas para EGC como son *Granulibacter bethesdensis*, *Chromobacterium violaceum* y *Francisella philomiragia*.^{13,14}

Las infecciones fúngicas invasivas son la principal causa de mortalidad, las cuales han presentado una marcada reducción desde el uso constante de azoles como profilaxis. Los organismos que pueden provocar infección a pesar de la profilaxis suelen ser resistentes y requerir un tratamiento agresivo, requiriendo terapia antifúngica combinada y en diversos casos tratamiento quirúrgico. Respecto a las infecciones micobacterianas principalmente se trata de BCGitis 63%, BCGosis 37% y tuberculosis tanto local como regional 44%.^{10,13}

Respecto a las manifestaciones no infecciosas más frecuente se encuentra el peso y talla por debajo de las percentilas esperadas para la edad, anemia y linfadenopatías. Por aparatos y sistemas, dentro de las alteraciones gastrointestinales se encuentra la obstrucción intestinal, granulomas, dolor abdominal, diarrea, apendicitis, pancreatitis, estenosis y fístulas, a nivel hepático pueden presentar abscesos, hepatitis, hepatoesplenomegalia, hiperplasia nodular regenerativa e hipertensión portal; entre las alteraciones pulmonares son bronquiectasias, bronquiolitis obliterativa, y fibrosis crónica; las manifestaciones cutáneas incluyen fotosensibilidad, lesiones granulomatosas y vasculitis; las alteraciones en vías urinarias son obstrucción uretral por granulomas, infecciones de vías urinarias recurrentes, pseudotumores vesicales y cistitis eosinofílica; las manifestaciones oftálmicas incluyen coriorretinianas, granulomatosas, queratitis y uveítis; la cavidad oral se puede ver afectada con gingivitis, estomatitis, aftas e hipertrofia gingival.^{13,14,15}

Además, dicha enfermedad suele presentar desordenes autoinmunes en un 50% de los casos como purpura trombocitopénica, artritis idiopática juvenil, miastenia gravis, nefropatía por IgA y síndrome de anticuerpos antifosfolípido.^{1,13,15}

Se encuentra un intervalo importante entre la manifestación inicial de los síntomas al momento del diagnóstico, siendo el inicio de síntomas a los 23.9 meses y el promedio de diagnóstico a los 52.7 meses.¹⁴

1.6. DIAGNÓSTICO

La EGC es sospechada principalmente por una historia de infecciones graves y/o recurrentes, particularmente abscesos e infecciones causadas por patógenos comúnmente asociados a la enfermedad.⁵

Respecto a la historia clínica, los datos obtenidos como sexo, consanguinidad, edad de presentación y gravedad de las infecciones previas, puede sugerir enfermedad autosómica recesiva o ligada al X.⁵

El diagnóstico de la EGC se basa en la medición directa de los radicales libres de oxígeno, superóxido y peróxido de hidrógeno, lo cuales son producidos por los neutrófilos a través de la NADPH oxidasa.⁵

Las técnicas diagnósticas que miden el superóxido son la reducción de ferrocitocromo C, isoluminol. Nitrato de bis-N-metilacridino y el nitroazul de tetrazolio. Para medir el peróxido de oxígeno se cuantifica por citometría de flujo, al poner neutrófilos in vitro en contacto con forbol-12-miristato-13 acetato y se agrega un compuesto no fluorescente que al interaccionar con los RLO se convierte en fluorescente y se mide por citometría de flujo.¹

El fluorocromo más utilizado es la 1,2,3 dihidrorodamina ya que es el que presenta mayor sensibilidad, esta técnica permite diferenciar subpoblaciones de fagocitos oxidasa positivo con oxidasa negativos, permitiendo así diferenciar entre formas recesivas de LX o AR.^{11,16} Sin embargo, al momento no existen estudios sistemáticos que describan la sensibilidad y especificidad de cada una de ellas

En la EGC LX los varones son afectados y las mujeres son portadoras, mientras que en la EGC AR ambos sexos pueden verse afectados y ambos padres son

portadores obligados. En las portadoras de EGC LX existen dos poblaciones de neutrófilos, una con una producción normal de RLO y otra anormal, a través de 1,2,3 DHR se observan ambas poblaciones. La mutación causante debe ser determinada mediante secuenciación de ADN Sanger.^{1,11,16}

La secuenciación genética toma importancia en el perfil de riesgo de la EGC permitiendo predecir el riesgo relativo de mortalidad, esto debido a que las variantes que codifica gp91phox conducen a una EGC más grave con una supervivencia disminuida, siendo de vital importancia durante el asesoramiento sobre trasplante de médula ósea o terapia génica.⁵

1.7. TRATAMIENTO

El tratamiento de la EGC es principalmente con antibióticos y antifúngicos profilácticos de por vida. La profilaxis se basa en trimetoprim con sulfametoxazol e itraconazol, los cuales disminuyen la frecuencia de infecciones de 5.1 a 3.5 y la frecuencia de infecciones bacterianas severas de 4.8 a 1.6.^{11,19}

Al presentar infecciones deben considerarse potencialmente peligrosas por lo que se deben realizar aislamiento del patógeno por pruebas invasivas y no invasivas. Además, se debe realizar terapia empírica inicial que debe incluir al menos dos antibióticos con espectro contra bacterias grampositivas y gramnegativas. De no responder dentro de 48 horas se debe realizar cambio empírico de cobertura antibiótica.⁵

En pacientes con síntomas pulmonares o fiebre de origen desconocido la terapia antifúngica debe iniciarse como parte de la terapia empírica inicial, el antifúngico de primera línea es voriconazol y como segunda línea anfotericina B liposomal intravenosa, posaconazol o caspofungina.^{1,11}

El tratamiento con corticoesteroides ha demostrado efectividad en tratar complicaciones inflamatorias e infecciones agudas en conjunto con el tratamiento antibiótico.^{4,11}

El interferón gamma IFN- γ recombinante se utiliza como inmunomodulador, el cual estimula el estallido respiratorio pues aumenta la actividad bactericida de los

fagocitos, lo cual disminuye la tasa de infección grave, así como la frecuencia y duración de las hospitalizaciones de uno por paciente-año a casi uno cada 10 pacientes-año. Sin embargo, se han detectado algunos efectos adversos en 36% de los pacientes tratados, como: falta de accesos, fiebre, mialgias e irritabilidad y solo 13% tuvo que abandonar el tratamiento ^{1,16}

El único tratamiento curativo para la EGC disponible en México es el trasplante de células madre hematopoyéticas, el cual puede revertir las complicaciones infecciosas e inflamatorias. ^{1,5,11,17}

La terapia génica para células hematopoyéticas es una alternativa al TCPH para pacientes sin un donante, este procedimiento consta de una corrección del defecto genético ex vivo en células extraídas del paciente, cultivadas y modificadas genéticamente. Al dividirse estas células transmiten el transgén a las células hijas, sin embargo, este tratamiento solo es realizado en Inglaterra, Francia y Estados Unidos.¹

1.8. PRONÓSTICO

Actualmente debido a los avances terapéuticos, particularmente la profilaxis antiinfecciosa, los pacientes con EGC pueden alcanzar la edad adulta, existiendo estudios con una tasa de supervivencia del 50% hasta la cuarta década de la vida. Este resultado podría deberse a un diagnóstico e inicio tempranos de la profilaxis antibiótica.¹⁹ Comparado con otros estudios, como A. Finn et al. con un estudio retrospectivo de 28 pacientes nacidos durante un período de 32 años. Demostrando que más del 70 % de los pacientes sobrevivieron a los 14 años y más del 50 % a los 20 años, con un mejor pronóstico para los pacientes cuyos síntomas aparecieron después del primer año.²⁰

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad granulomatosa crónica con incidencia mundial de 1:12,000-250,000 recién nacidos vivos, sin embargo, esta se estima que puede ser más alta debido a los casos no diagnosticados ya sea por un mal seguimiento o por su fallecimiento. La enfermedad se caracteriza por un trastorno en el estallido respiratorio, lo cual conlleva a infecciones graves y recurrentes (bacterianas, fúngicas y micobacterianas), requiriendo múltiples hospitalizaciones previo a su diagnóstico e inicio de tratamiento.^{1,4}

El defecto genético más frecuente se encuentra en Xp21.1 presentándose en 65-70% de los casos, esta presenta un inicio temprano de los síntomas y tiene a ser más severa que las formas autosómicas recesivas, las cuales son más comunes en países donde la consanguinidad es común.⁵

Por lo cual, diagnóstico suele realizarse a los 5 años,⁵ debido al reto diagnóstico que presentan las distintas presentaciones clínicas y los pacientes sin seguimiento estricto. Este retardo en el diagnóstico veda el pronóstico de vida, ya que sin tratamiento profiláctico el promedio de episodios infecciosos potencialmente mortales es de 10 meses.¹⁴

Respecto al tratamiento, la profilaxis ha disminuido la frecuencia de infecciones graves y hospitalizaciones, reduciendo a un episodio cada tres a cuatro años.¹⁵ Sin embargo, cada episodio infeccioso debe considerarse potencialmente peligroso y tratarse con terapia empírica cubriendo bacterias gramnegativas y grampositivas.¹⁵

La principal causa de mortalidad en estos pacientes son infecciones fúngicas invasivas.¹⁶

El único tratamiento curativo disponible en México es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, presentando una supervivencia global de hasta 93%, sin embargo, representa un reto debido a la poca disponibilidad de donantes, riesgos asociados al esquema de acondicionamiento, las complicaciones por interacción inmune entre huésped y donante.^{17,18}

Respecto a la población mexicana, la información con la que se cuenta sobre la evolución, cuadro clínico y defectos genéticos en pacientes mexicanos con EGC

es escasa, ya que solo se cuenta con una cohorte de pacientes mexicanos publicada en 2020.¹¹

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la evolución clínica y la alteración genética más común en los pacientes con diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica tratados en el Hospital Infantil de México, Federico Gómez en el periodo comprendido entre los años 2000-2021?

4. JUSTIFICACIÓN

Con esta tesis se busca aportar información sobre la enfermedad granulomatosa crónica en la población pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez, esto describiendo datos de la evolución clínica, así como la frecuencia y tipo de alteraciones genéticas presentadas en dicha población.

Por otra parte, ya que en el Hospital Infantil de México se cuenta con transfusión de células progenitoras hematopoyéticas, resulta de gran importancia conocer si se ha logrado realizar dicho tratamiento en estos pacientes y su resultado; de lo contrario, describir las causas por las que no se ha realizado.

Por otra parte, presentar este trabajo puede funcionar como base para un estudio más extenso en un futuro.

5. HIPÓTESIS

Si bien el tipo de estudio no requiere una hipótesis, como ejercicio de investigación planteamos la siguiente:

La alteración genética principal en los pacientes con diagnóstico de enfermedad granulomatosa del Hospital Infantil de México, Federico Gómez será gp91phox en un 70% de la población.

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVOS GENERALES

- Describir la evolución clínica en los pacientes con diagnóstico de enfermedad granulomatosa del hospital infantil de México, Federico Gómez.
- Describir las alteraciones genéticas en los pacientes con diagnóstico de enfermedad granulomatosa del hospital infantil de México, Federico Gómez.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar cuáles son los genes alterados en la población estudiada.
- Determinar cuál es la mutación y el tipo de herencia más frecuente en la población estudiada.
- Determinar los antecedentes heredofamiliares de importancia.
- Determinar la edad de presentación de la manifestación inicial.
- Describir y comparar las manifestaciones iniciales con lo descrito en población latina.
- Comprobar el microorganismo aislado en la primera hospitalización.
- Determinar la edad y prueba con la cual se realizó el diagnóstico.
- Determinar el tiempo transcurrido entre la manifestación inicial y el diagnóstico.
- Determinar el número promedio de hospitalizaciones anual en el último año de seguimiento.
- Comprobar los microorganismos aislados en la primera hospitalización.
- Determinar el patógeno aislado más frecuentemente en dicha hospitalización.
- Determinar el uso de tratamiento profiláctico, así como la edad de inicio de dicho tratamiento.
- Comprobar el porcentaje de pacientes que fue tratado con inmunomoduladores.
- Determinar la edad y causa de fallecimiento.
- Determinar la cantidad de pacientes con TCPH y el éxito o fracaso de dicho tratamiento.

7. MATERIAL Y METODOS

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

De acuerdo con la imposición o no de una maniobra con fines de investigación es un estudio observacional, de acuerdo con el seguimiento o no de un paciente es un estudio ambispectivo, de acuerdo con la direccionalidad en la obtención de la información es un estudio ambilectivo y de acuerdo con la búsqueda o no de asociación entre dos variantes es un estudio descriptivo.

7.2 UNIVERSO DE ESTUDIO

- Población objetivo: Pacientes con diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica.
- Población elegible: Pacientes con enfermedad granulomatosa crónica, diagnosticada y en seguimiento por el HIMFG en el periodo 2000-2021.

7.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Se incluirán pacientes con el diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica realizado con prueba de reducción de nitroazul y/o dihidrorodamina, durante el periodo 2000-2021 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Se incluirán pacientes de ambos sexos, diagnosticados en edad comprendida entre 0 y 17 años 11 meses.
- Se incluirán pacientes vivos o finados.

7.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Se excluirán a los pacientes sin diagnóstico genético confirmado.

7.5 PROCEDIMIENTOS

Se analizarán los expedientes clínicos físicos y electrónicos, de los pacientes diagnosticados con enfermedad granulomatosa crónica que hayan tenido seguimiento en el Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo

comprendido entre los años 2000-2021, a partir de los cuales se recabará información y se realizará una base de datos en Office Excel en donde se determinen las variables de cada paciente, mencionadas en la tabla 1, a continuación, se realizará un análisis estadístico descriptivo.

8. PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

Posterior a recabar la base de datos, se realizará un análisis estadístico descriptivo mediante el programa IBM SPSS Statistics, por cada variable descrita posteriori, se emplearán medidas de tendencia central (media y mediana) para describir los resultados encontrados, por otra parte, se analizarán los datos para determinar si tienen un comportamiento parecido a lo investigado en otros estudios.

9. DESCRIPCION DE VARIABLES

Las variables por estudiar de cada paciente son: el género, respecto a las alteraciones genéticas se estudiarán: el gen alterado, la proteína afectada, el tipo de mutación, el tipo de herencia asociado a dicha alteración genética, la presencia o ausencia de consanguinidad; respecto a los antecedentes heredofamiliares se estudiarán: la cantidad de familiares con diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica, la cantidad de hermanos sin EGC, la cantidad de hermanos portadores; respecto a la evolución clínica se estudiarán: la presencia o ausencia de BCGosis, la manifestación clínica inicial, el aislamiento inicial, la prueba a través de la cual se realizó el diagnóstico, la edad a la que se realizó el diagnóstico, así como el tiempo transcurrido entre la primer manifestación clínica y el diagnóstico, el número de internamientos anuales, otros aislamientos realizados en las demás hospitalizaciones, el tipo y momento de inicio del tratamiento profiláctico, el uso de inmunomoduladores, en caso de haber realizado tratamiento con células progenitoras, el éxito o fallo del mismo, el estado actual del paciente, así como la edad y las causas de fallecimiento, las cuales se describen detalladamente en la siguiente tabla.

Tabla 1

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Género	Condición orgánica que distingue femeninos y masculinos	Fenotipo descrito en el expediente clínico en el momento de recabar la información	Cualitativa independiente dicotómica nominal	1= Masculino 2= Femenino
Gen alterado	Partícula de material genético que, junto con otras, se halla dispuesta en un orden fijo a lo largo de un cromosoma	Alteración genética descrita en el expediente clínico	Cualitativa independiente politómica	1= CYBB 2= CYBA 3= NCF1 4= NCF2 5= NCF4 6= CYBC1
Proteína afectada	Macromoléculas formadas por cadenas lineales de aminoácidos	Afección proteína resultante del gen alterado	Cualitativa dependiente politómica	1= gp91 ^{phox} 2= p22 ^{phox} 3= p47 ^{phox} 4= p40 ^{phox} 5= EROS
Tipo de mutación	Cambio en la secuencia de ADN de un organismo	Tipo de mutación descrita en el expediente clínico	Cualitativa independiente politómica	1= Delección 2= Sin sentido 3= Sentido erróneo 4= No descrito
Tipo de herencia	Transmisión de un único gen mediante un patrón dominante, recesivo o ligado al cromosoma X	Conforme al tipo de gen alterado se valorará el tipo de herencia al cuál corresponde	Cualitativa dependiente dicotómica	1= Ligada al X 2= Autosómica recesiva
Consanguinidad	Parentesco de dos o más individuos que tienen un antepasado común próximo	Presencia de consanguinidad entre los padres del paciente	Cualitativa independiente dicotómica	1= Si 2= No

Familiares con diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica	Familiares del paciente con diagnóstico confirmado de enfermedad granulomatosa crónica	Familiares con diagnóstico de EGC referidos en el expediente clínico	Cualitativa independiente politómica	1= Hermano 2= Medio hermano 3= Tío 4= Ninguno 5= No descrito
Hermanos sanos	Persona con el mismo padre y/o madre, libre de enfermedad	Numerar la cantidad de hermanos sin EGC descritos en el expediente clínico	Cuantitativa independiente politómica	Unidades
Familiares portadores	Persona de la misma familia, portador de la enfermedad granulomatosa	Familiares portadores de EGC descritos en el expediente clínico	Cuantitativa independiente	1= Madre 2= Hermana 3= Abuela 4= No descrito
BCGosis	Complicación sistémica secundaria a la aplicación de la vacuna BCG	Presencia de BCGosis	Cualitativa independiente dicotómica	1= Si 2= No
Manifestación clínica inicial	Primer cuadro clínico presentado	Cuadro clínico inicial previo al diagnóstico	Cualitativa independiente politómica	1= BCGosis 2= BCGitis 3= Absceso 4= Sepsis 5= Oclusión intestinal
Aislamiento inicial	Cultivos puros obtenidos a partir de una población microbiana mixta	Aislamientos obtenidos en el cuadro clínico inicial	Cualitativa independiente politómica	Nominal
Prueba de diagnóstico	Prueba que se usa para ayudar a diagnosticar una enfermedad o afección según los signos y síntomas que presenta una persona	Prueba realizada para el diagnóstico de la enfermedad granulomatosa crónica referido en el expediente clínico	Cualitativa independiente dicotómica	1= Nitroazul de tetrazoilo 2= 1-2-3 dihidrorodamina

Edad de diagnóstico	Tiempo transcurrido entre el nacimiento y la fecha de diagnóstico de la enfermedad	Diferencia entre la fecha de diagnóstico y la fecha de nacimiento del paciente	Cuantitativa, intervalo	Meses
Tiempo transcurrido entre la primera manifestación y diagnóstico	Tiempo transcurrido entre la edad de la primera manifestación clínica y la edad de diagnóstico	Diferencia entre la edad de presentación de la primera manifestación y la edad de diagnóstico	Cuantitativa, intervalo	Meses
Número de hospitalizaciones por año	Número de ingresos a hospital para diagnóstico y tratamiento	Cantidad de hospitalizaciones en el último año de seguimiento	Cuantitativa independiente politómica	Unidades
Otros aislamientos	Cultivos puros obtenidos a partir de una población microbiana mixta	Aislamientos obtenidos en otras hospitalizaciones	Cualitativa independiente politómica	Nominal
Profilaxis	Conjunto de medidas que se toman para proteger o preservar de las enfermedades	Medicamentos profilácticos recetados referidos en el expediente clínico	Cualitativa independiente politómica	1=TMP/SMX 2= Itraconazol
Tiempo de inicio de profilaxis a partir del diagnóstico	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico al inicio de tratamiento profiláctico	Diferencia entre la fecha de diagnóstico y la fecha de inicio de tratamiento profiláctico	Cuantitativa independiente	Meses
Tratamiento con inmunomoduladores	Sustancia que estimula o deprime el sistema inmunitario, y puede ayudar al cuerpo a combatir el cáncer, las infecciones u otras	Uso de medicamentos inmunomoduladores referidos en el expediente clínico	Cualitativa Independiente dicotómica	1= Interferón-gamma 2= No

	enfermedades			
Tratamiento con Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas	Infusión de precursores hematopoyéticos a un receptor que ha sido previamente acondicionado para recibir el injerto	Pacientes tratados con trasplante de células hematopoyéticas referido en el expediente clínico	Cualitativa independiente dicotómica	1= Si 2= No 3= En protocolo de trasplante
Éxito de TCPH	Infusión de células madre hematopoyéticas que logra reconstituir el sistema sanguíneo del paciente, sin presentar rechazo del injerto	Éxito del injerto de células hematopoyéticas referido en expediente clínico	Cualitativa independiente politómica	1= Éxito 2= Rechazo 3= No aplica
Estado actual	Facultad de vida del sujeto a estudiar en el momento de la obtención de la información	Paciente vivo o finado al momento de la obtención de la información	Cualitativa independiente politómica	1= Vivo 2= Finado 3= Desconocido
Edad de fallecimiento	Edad del paciente al momento del fallecimiento	Diferencia entre la fecha de nacimiento y la fecha de defunción del paciente	Cuantitativa dependiente politómica	Años y/o meses
Causa de fallecimiento	Motivo de defunción del paciente	Descripción de la causa del fallecimiento	Cualitativa independiente	Nominal

10. RESULTADOS

En este estudio se incluyeron un total de 12 pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad granulomatosa crónica, se excluyeron 2 pacientes sin diagnóstico confirmatorio. De los pacientes incluidos, el 91.7% (n=11) fueron masculinos y el 8.3% (n=1) restante fueron femeninos.

Respecto a las alteraciones genéticas, los resultados demuestran que los genes alterados y las proteínas afectadas fueron: el gen CYBB que corresponde a alteración en la proteína gp91phox presentó alteración en 83.3% de la población (n=10), el gen CYBA con alteración en la proteína p22phox en el 8.3% (n=1) y el gen NCF2 que codifica a la proteína p40phox en un 8.3% (n=1).

Tabla 2. Alteraciones genéticas de 12 pacientes con diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica

	Frecuencia
Alteración genética / proteína afectada	
CYBB / gp91phox	10
CYBA / p22phox	1
NCF2 / p40phox	1
Tipo de herencia	
Ligada al cromosoma X	10
Autosómica recesiva	2
Tipo de mutación	
Delección	3
Sin sentido	3
Sentido erróneo	3
No descrito	3

En relación con el tipo de herencia referido en los expedientes clínicos, se encontró a la enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X en un

83.3% (n=10) de los pacientes y en forma de herencia autosómica recesiva en 16.7% (n=2) de los pacientes, además, se encontró consanguinidad únicamente en 8.3% (n=1) de la población estudiada, negándose en el 91.7%(n=11) restante.

Por otra parte, respecto al tipo de mutación encontrada, se refiere que existió deleción en 25%(n=3) de los pacientes, se encontró que la mutación sin sentido se presentó en el 25% (n=3) de los individuos, la mutación de sentido erróneo se encontró en 25% (n=3) de los pacientes, sin embargo, en el 25% (n=3) de los pacientes restantes no se describió el tipo de mutación.

Respecto a los antecedentes heredofamiliares estudiados, los pacientes que presentaban familiares con diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica fue del 41.6% (n=5), de los cuales el 25% (n=3) contaban un hermano pleno con el mismo diagnóstico, el 8.3% (n=1) presentaba un medio hermano diagnosticado y un paciente presentó un tío materno diagnosticado con enfermedad granulomatosa crónica, lo que representa el 8.3% (n=1) de la población, el 58.3% (n=7) restante de los pacientes no presentaba familiares con diagnóstico confirmado de enfermedad granulomatosa crónica o no se encontraba descrito en el expediente clínico.

Tabla 3. Antecedentes heredofamiliares de 12 pacientes con diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica

Familiares con diagnóstico de EGC	Frecuencia
Hermano	3
Medio hermano	1
Tío materno	1
Sin familiares con diagnóstico de EGC	7
Familiares portadores de EGC	
Madre	8
Hermana	2
Sin familiares portadores	2

Debido al tipo de herencia de la enfermedad es de importancia describir a los hermanos de los pacientes, de los cuales el 16.7% (n=2) contaba con hermanas plenas sanas, un paciente contaba con un hermano pleno sano, lo que corresponde al 8.3% (n=1) de los estudiados, el 25% (n=3) de los pacientes contaban con medios hermanos paternos sanos y el 50% (n=6) no contaba con hermanos. Por otra parte, describiendo a los familiares portadores de la enfermedad, al ser una enfermedad ligada al X el 66.7% (n=8) contaba con madre portadora de la enfermedad, 16.7% (n=2) presentaba una hermana portadora y no se encontró reporte de familiares portadores en 33.3% (n=4) de los pacientes estudiados.

Tabla 4. Descripción de evolución clínica

Manifestación inicial	Frecuencia
BCGosis	2
BCGitis	2
Abscesos	4
Sepsis	3
Oclusión intestinal	1
Aislamiento en infección inicial	
<i>Mycobacterium spp</i>	2
<i>Burkholderia cepacia</i>	2
<i>Salmonella spp</i>	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1
<i>Histoplasma capsulatum</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
Sin aislamiento	2

Respecto a la evolución clínica fue de importancia estudiar la presencia de BCGosis por su importancia como primer manifestación característica de la enfermedad, la cual consta de una complicación secundaria a la aplicación de la vacuna BCG, se encontró en el 16.7% (n=2) de la población, en estos mismos

casos se presentó aislamiento inicial de *Mycobacterium spp* con lo cual se completó el diagnóstico, sin embargo en otros 2 casos (n=2) debido a que no hubo aislamiento, no se cumplieron las características para el diagnóstico de BCGosis y únicamente se diagnosticó BCGitis, esto presentado en el 16.7% (n=2) de la población; continuando con las manifestación iniciales, se presentó abscesos en 33.3% (n=4) de los pacientes como primer manifestación, sepsis en el 25% (n=3) de los pacientes y oclusión intestinal en el 8.3% (n=1) restante.

A si mismo, el aislamiento inicial de dichas infecciones fueron los siguientes: se presentaron los siguientes aislamientos: *mycobacterium spp*, *burkholderia cepacia*, *salmonella spp* cada una en 16.7% (n=2) de los pacientes, por otra parte, se aisló *aspergillus fumigatus*, *histoplasma capsulatum*, *klebsiella pneumoniae* y *pseudomonas aeruginosa*, cada uno en el 8.3% (n=1) de la población, por otra parte, no se logró obtener aislamientos en el 16.7% de la población (n=2).

Respecto a las pruebas a través de la cual se realizó el diagnóstico se contaron con dos compuestos, el nitroazul de tetrazoilo con la cual se realizó el diagnóstico del 91.7% de los pacientes (n=11) y con 123 didrorodamina con la cual se realizó el diagnóstico del 8.3% (n=1).

A su vez, respecto a la edad de diagnóstico, se obtuvo una mediana de 19 meses, en un rango de los 4 meses a los 13 años. Además, se estudió el tiempo transcurrido entre la primera manifestación clínica y el momento del diagnóstico, presentando una mediana 7.5 meses en un rango de 1 a 147 meses.

Tabla 5. Características clínicas de 12 pacientes con diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica

	Mediana (Mínimo, máximo)
Edad de diagnóstico, meses	19 (4, 156)
Meses transcurridos entre la primera manifestación clínica y el momento del diagnóstico	7.5 (1,147)
Hospitalizaciones anuales	2.7 (0,6)
Edad de defunción, meses (n=3)	91 (23,156)

Respecto al número de hospitalizaciones en el último año de seguimiento se encontró con un mínimo de cero hospitalizaciones, un máximo de seis hospitalizaciones anuales, con un promedio de 2.7 hospitalizaciones anuales en el último año de seguimiento reportado en el expediente clínico.

Es de gran importancia describir la profilaxis recibida por los pacientes, debido al cambio en el pronóstico que supone su inicio temprano. En el 50% (n=6) de la población se inició profilaxis desde el momento del diagnóstico, en el 16.6% (n=2) se inició previo al diagnóstico, esto debido a que en ambos pacientes se inició desde la primer manifestación ya que fue BCGosis, por otra parte en el 8.3% (n=1) el tratamiento se inició posterior al diagnóstico por pérdida de seguimiento del paciente; respecto al tratamiento recibido, el 66.7% (n=8) recibió tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol e itraconazol, en el 8.3% (n=1) se inició trimetoprim-sulfametoxazol y voriconazol, en 25% de los pacientes (n=3) no se contó con información del tipo o tiempo de inicio de profilaxis.

A su vez respecto al uso de inmunomoduladores, se utilizó interferón gamma en el 58.3% (n=7) de los pacientes, en el 41.7% restante (n=5) no se describió uso de inmunomodulación.

Respecto al tratamiento con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, no se llevó a cabo en 75% de los pacientes (n=9) al no encontrar donadores compatibles, y en el 25% de los pacientes restantes (n=3) aún no se realiza ya que se encuentran actualmente en protocolo de trasplante.

Al presente, el 33.3% de los pacientes (n=4) se encuentran vivos, el 41.7% de los pacientes (n=5) se desconoce su estado actual, entre las causas se encuentra el alta por mayoría de edad, referencia a otro hospital o pérdida de seguimiento. El 25% de la población (n=3) falleció durante su seguimiento en el hospital, las edades de defunción tuvieron un mínimo de 1 año 11 meses, una media de 7 años 7 meses y un máximo de 13 años.

Respecto a las causas de defunción el choque séptico se presentó en 66.6% de los pacientes (n=2), coagulación intravascular diseminada en 33.3% (n=1), insuficiencia hepática en 33.3% (n=1) y hemorragia pulmonar en 33.3% (n=1).

Tabla 6. Causa de defunción	Frecuencia
Choque séptico	2
Coagulación intravascular diseminada	1
Insuficiencia hepática	1
Hemorragia pulmonar	1

11. DISCUSIÓN

La enfermedad granulomatosa crónica está caracterizada por una afección en la funcionalidad de la fagocitosis, esto causado por la pérdida o inactivación funcional de una o varias de las seis proteínas requeridas para hacer el complejo NADPH oxidasa, manifestándose con infecciones graves y recurrentes, hiperinflamación local y sistémica y autoinmunidad. En este estudio se demostró una predominancia en el género masculino con el 91.7% (n=11), el principal gen alterado fue CYBB, resultando en alteraciones de la glucoproteína transmembrana gp91^{phox} en 83.3% (n=10) de los casos, similar a lo reportado por Blancas, L y colaboradores quienes, en una cohorte de 93 pacientes mexicanos, reportaron un 88% de población masculina, con alteración en el gen CYBB en el 77% de los pacientes estudiados.¹¹

Respecto al tipo de herencia más frecuente fue la ligada al cromosoma X en un 83.3% (n=10), lo cual concuerda con lo reportado por J. Leal y colaboradores quienes reportaron dicho tipo de herencia en 68.75% de los pacientes estudiados en población española.²¹ Sin embargo, respecto al tipo de herencia autosómico recesivo, en nuestro estudio se encontró únicamente en el 16.7% de los pacientes, de los cuales únicamente se corroboró consanguinidad en 8.3%, difiriendo de lo reportado en dicha cohorte, en donde se estableció este tipo de herencia en el 31.25% de la población.²¹

Por otra parte, las mutaciones encontradas fueron delección, sin sentido y de sentido erróneo cada una descrita en un 25% de la población, lo cual difiere con la cohorte realizada en población latina por Borges, E y colaboradores quienes describen la mutación sin sentido en el 38.3% de los pacientes, de sentido erróneo en 27.7% y delección en 8.5%, además incluyendo mutación por corte y empalme en 21.3% e inserciones en 4.3% de la población.²²

Respecto a la evolución clínica, se encontró una mediana de edad de diagnóstico de 19 meses, lo cual concuerda con lo descrito por Blancas, L quienes describen una mediana de edad de diagnóstico de 17 meses y difiere de lo descrito por

Borges, E. y colaboradores quienes presentan una mediana de edad de diagnóstico de 52.7 meses.^{11,22}

Fue de importancia estudiar las complicaciones con la aplicación de la vacuna BCG por su importancia como primera manifestación clínica, característica de la enfermedad, encontrándose en 33.4% de los pacientes, BCGosis en 16.7% y BCGitis en 16.7% de los pacientes respectivamente, concordante con lo descrito en la cohorte realizada por Borges, E y colaboradores quienes describen complicaciones por la aplicación de la vacuna BCG en 30% de los pacientes estudiados.²² Continuando con las manifestaciones iniciales, a diferencia de lo expuesto por Liese, J. y colaboradores, quienes describieron como principal manifestación inicial la linfadenopatía en 44%, múltiples abscesos en 22%, piodermia en 15% y neumonía en 13% de su población; quienes a su vez se aislaron *Mycobacterium spp* en 30.4%, *Staphylococcus aureus* en 20.3%, *Aspergillus spp* en 13%, *Klebsiella spp* en 10.1% de los casos¹⁹, en nuestro estudio se presentó como principal manifestación inicial los abscesos en 33.3% y sepsis en 25% de nuestra población, así mismo, los aislamientos más frecuentes fueron *Mycobacterium spp*, *Burkholderia cepacia* y *Salmonella spp*, cada uno presentado en 16.7% de los pacientes (n=2).

La profilaxis se inició al momento del diagnóstico en 50% de los pacientes (n=6) y en 16.6% (n=2) previo al diagnóstico, a demás se utilizó inmunomodulación con interferón gamma en 75% de los pacientes. No se logró realizar trasplante de células hematopoyéticas en ningún paciente por falta de donantes compatibles.

Respecto a la edad y causa de defunción, se obtuvo una mediana de 7 años 5 meses, la cual es menor a lo estudiado por Liese, J, en población alemana, quienes presentaron mediana de 21 años¹⁹, sin embargo, dicho estudio tuvo seguimiento hasta edad adulta y nuestro estudio únicamente tomó en cuenta las defunciones en edad pediátrica. A su vez, la principal causa de defunción, en nuestra población, fue por choque séptico en 66.6% de los pacientes finados (n=2), lo cual difiere de lo descrito en dicho estudio, ya que el 100% de los pacientes finados (n=8) durante el estudio, fallecieron de falla cardiopulmonar secundaria a neumonía.¹⁹

12. CONCLUSIÓN

Las características demográficas presentadas por los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica diagnosticados en el Hospital Infantil de México, Federico Gómez fue similar a lo reportado en población latina y otros países. En pacientes mexicanos se observó un menor índice de herencia autosómico recesivo, comparado con estudios españoles²¹, lo cual se puede explicar debido a que, en nuestra muestra, la consanguinidad únicamente se corroboró en un paciente.

Por otra parte, se encontró similitud en las mutaciones encontradas al compararlo con lo descrito en población latina, sin embargo, probablemente debido al tamaño de nuestra muestra, no se encontraron los dos tipos de herencia descritos con menor frecuencia.²²

La mediana de edad de diagnóstico, así como la complicación por aplicación de la vacuna BCG como primera manifestación clínica, concuerda con lo descrito en estudios mexicanos¹¹, sin embargo, es menor a lo estudiado en población latina²², probablemente por ser esta vacuna parte del esquema nacional de vacunación.

Respecto a la profilaxis y el uso de inmunomoduladores, no hay estudios con los cuales comparar ya que se midió la cantidad de pacientes con dichos tratamientos. El tratamiento con células progenitoras hematopoyéticas es actualmente el único tratamiento curativo disponible en México, sin embargo, no se logró documentar ningún caso por falta de donadores compatibles.

Respecto a la edad y causa de defunción, se obtuvo una mediana de 7 años 5 meses y la principal causa de defunción fue por choque séptico en 66.6% de los pacientes finados, lo cual difiere de lo descrito en el seguimiento a largo término de Liese y colaboradores.¹⁹

Finalmente, considero que la enfermedad granulomatosa crónica es un reto clínico que requiere mayor difusión, ya que con un diagnóstico oportuno se incrementa el pronóstico al lograr comenzar el tratamiento profiláctico de manera temprana e iniciar de manera temprana la búsqueda de donadores para TCHP.

13. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Fechas
Revisión bibliográfica	abril 2021-abril 2023
Revisión de expedientes	mayo-octubre 2022
Elaboración de base de datos	junio-octubre 2022
Análisis estadístico	noviembre-diciembre 2022
Análisis de resultados	enero-marzo 2023
Discusión	enero-abril 2023
Conclusiones	abril-mayo 2023

14. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La muestra existente en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de pacientes con diagnóstico confirmatorio de enfermedad granulomatosa crónica, que además cuenten con estudio genético es de 12 pacientes, la cual representa poca significancia estadística, lo que nos limita la posibilidad de realizar análisis comparativos significativos.

Además, al ser un estudio ambilectivo, con recolección de información por medio del expediente clínico, físico y electrónico, se imposibilita realizar validación de la información.

15. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. López, I, Suarez, M, Santos, E, et all. Enfermedad granulomatosa crónica. Actualización y revisión. Rev Alerg Mex. 2019; 66(2): 232-245.
2. Sanabria, D, Giménez V, Martinez C, et al. Chronic granulomatous disease. Diagnosis by dihidrorhodamine assay. Rev Chil pediat. 2020;91.
3. León, X, Rodríguez, R, Rioja, R, et all. Alteraciones inflamatorias clínicas y 3967(4): 370-380.
4. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. Medicine (Baltimore) 2000; 79:155.
5. Zerbe, C, Marciano, B & Holland, S. (2022). Chronic granulomatous disease: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. Orange, J (Ed). *Up To Date*. Recuperado el 15 de junio 2022 desde: <https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/chronic-granulomatous-disease-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis>.
6. Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, Carneiro-Sampaio M, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: The second report of the LAGID registry. J Clin Immunol 2007;27:101-8.
7. Blancas-Galicia L, Santos-Chávez E, Deswarte C, Mignac Q, Medina-Vera I, León-Lara X, et al. Genetic, immunological, and clinical features of the first Mexican cohort of patients with chronic granulomatous disease. J Clin Immunol. 2020;40(3):475-493.
8. Rawat A, Bhattad S, Singh S. Chronic granulomatous disease. Indian J Pediatr. 2016;83(4):345-353.
9. Espinosa-Padilla S, Guzmán-Martínez M, Venegas-Montoya E, Jiménez-Polvo N, Medina-Torres A, Segura-Méndez N, et al. Capacitación en hospitales de México para el diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica por la técnica de 1-2-3 dihidrorrodamina. Alerg Asma Inmunol Pediatr. 2017;26(3):76-83.

10. Wolach B, Gavrieli R, De Boer M, Van Leeuwen K, Berger-Achituv S, Stauber T, et al. Chronic granulomatous disease: clinical, functional, molecular, and genetic studies. The Israeli experience with 84 patients. *Am J Hematol.* 2017;92(1):28-36.
11. Blancas-Galicia L, Santos-Chávez E, Deswarte C, Mignac Q, Medina-Vera I, León-Lara X, et al. Genetic, immunological, and clinical features of the first Mexican cohort of patients with chronic granulomatous disease. *J Clin Immunol.* 2020;40(3):475-493.
12. Velez G, Rocha YC, Aet al. Función del sistema NADPH oxidasa en la formación de trampas extracelulares de los neutrófilos (NETs). *Rev Hem, Inmunol.* 2016;32(1).
13. Conti F, Lugo-Reyes SO, Blancas Galicia L, et al. Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease: A retrospective analysis of 71 cases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):241-248.
14. De Oliveira jr EB, Zurro NB, Prando C, Cabral-Marques O, Pereira PV, Schimke LF, et al. Clinical and genotypic spectrum of chronic granulomatous disease in 71 Latin American patients: first report from the LASID Registry. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(12):2101-2107.
15. Slack MA, Thomsen IP. Prevention of infectious complications in patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018;7(Suppl 1):S25-S30.
16. Alvarez, A, Yamazaki, MA, Espinosa, SE. Enfermedad granulomatosa crónica. *Rev Alerg Mex.* 2009; 56(2): 165-74.
17. Gungor T, Teira P, Slatter M, Stussi G, Stepensky P, Moshous D, et al. Reduced-intensity conditioning and HLA-matched haemopoietic stem-cell transplantation in patients with chronic granulomatous disease: a prospective multicentre study. *Lancet.* 2014;383(9915):436-448.
18. Kang EM, Marciano BE, DeRavin S, Zarembler KA, Holland SM, Malech HL. Chronic granulomatous disease: Overview and hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:1319-26.

19. J. Liese, S. Kloos, V. Jendrossek, T. Petropoulou, U. Wintergerst, G. Notheis, et al. Long-term follow-up and outcome of 39 patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr*, 137 (2000), pp. 687-693.
20. A. Finn, N. Hadzic, G. Morgan, S. Strobel, R.J. Levinsky. Prognosis of chronic granulomatous disease. *Arch Dis Child*, 65 (1990), pp. 942-945.
21. Leal, J., et al. Seguimiento de una cohorte de pacientes diagnosticados de enfermedad granulomatosa crónica. *Inmunología* (2002), 21 (1): 11-14.
22. E. Borges de Oliveira, N. Bengala, C. Prando, et al. Clinical and genotypic spectrum of chronic granulomatous disease in 71 Latin American Patients: First report from the LASID registry. *Pediatric Blood & Cancer*: 2015; 62 (12), 2101-2107.
23. Winkelstein, J. A., Marino, M. et al. Chronic Granulomatous Disease: Report on a National Registry of 368 Patients. *Medicine*: 2000;79(3), 155–169.30.