

REPOSITORIO ACADÉMICO DIGITAL INSTITUCIONAL

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E INMUNOLÓGICAS DE LOS PACIENTES PEDRIÁTICOS CON INFECCIONES RESPIRATORIAS ALTAS COMPLICADAS”

Autor: Esmeralda Montserrat Del Río Romero

**Tesis presentada para obtener el título de:
Licenciada en Medicina General**

**Nombre del asesor:
Ana Eunice Fregoso Zúñiga / Abel Suárez Castro**

Este documento está disponible para su consulta en el Repositorio Académico Digital Institucional de la Universidad Vasco de Quiroga, cuyo objetivo es integrar, organizar, almacenar, preservar y difundir en formato digital la producción intelectual resultante de la actividad académica, científica e investigadora de los diferentes campus de la universidad, para beneficio de la comunidad universitaria.

Esta iniciativa está a cargo del Centro de Información y Documentación “Dr. Silvio Zavala” que lleva adelante las tareas de gestión y coordinación para la concreción de los objetivos planteados.

Esta Tesis se publica bajo licencia Creative Commons de tipo “Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada”, se permite su consulta siempre y cuando se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras derivadas.





UNIVERSIDAD VASCO DE QUIROGA
ESCUELA DE MEDICINA

SECRETARÍA DE SALUD DE MICHOACÁN
HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA "EVA SÁMANO DE LÓPEZ MATEOS"

TESIS:

**"CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E INMUNOLÓGICAS DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON INFECCIONES RESPIRATORIAS ALTAS COMPLICADAS"**

QUE, PARA OBTENER EL GRADO DE

LICENCIADA EN MEDICINA GENERAL

PRESENTA:

M.P.S.S. ESMERALDA MONTSERRAT DEL RÍO ROMERO

ASESORES DE TESIS:

DRA. ANA EUNICE FREGOSO ZÚÑIGA

C.D.C.Q. ABEL SUÁREZ CASTRO

CLAVE: 16PSU0181N

ACUERDO: LIC170213

MORELIA, MICHOACÁN.

Agosto 2025

**AUTORIZACIÓN DE TESIS
DIRECTIVOS PRESENTES**

Dr. Cirilo Pineda Tapia
Director del Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”

Dra. Guadalupe de Jesús Saavedra Cruz
Encargada de Enseñanza e Investigación del Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”

Mtra. Yahira Hernández Fuerte
Coordinadora de pregrado del Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”

Dr. Roberto Carlos Quevedo Díaz
Coordinador de investigación del Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”

C.D.C.Q. Abel Suárez Castro
Asesor Metodológico

Dra. Ana Eunice Fregoso Zúñiga
Directora de tesis
Pediatra subespecialista en Inmunología Clínica y Alergi

El siguiente comité revisor de examen designado por la Dirección de la Escuela de Medicina y la Coordinación Técnica de Investigación, aprobó la tesis para ser presentada para su defensa por la C. Esmeralda Montserrat del Río Romero, con matrícula: 16010180, bajo la dirección de la Dra. Ana Eunice Fregoso Zúñiga, C.D.C.Q. Abel Suárez Castro. Titulada: “Características clínicas e inmunológicas de los pacientes pediátricos con infecciones respiratorias altas complicadas”.

Dr. Esteban López Gaitán

PRESIDENTE

Dra. María Eugenia Sánchez Gil

SECRETARIA

Dra. Adriana Rivera Garibay

VOCAL

SECRETARIA DE SALUD MICHOACÁN

**DR. LÁZARO CORTÉS RANGEL
SECRETARIO DE SALUD MICHOACÁN**

**DR. JUAN MANUEL MORENO MAGAÑA
SUBDIRECTOR DE CALIDAD Y ENSEÑANZA**

**DRA. EVA JENNIFER VILLAFÁN VIDALES
DEPARTAMENTO DE CAPACITACIÓN Y FORMACIÓN EN RECURSOS
HUMANOS**

**DR. CIRILO PINEDA TAPIA
DIRECTOR DEL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA “EVA SÁMANO DE
LÓPEZ MATEOS”**

**DRA. GUADALUPE DE JESÚS SAAVEDRA CRUZ
ENCARGADA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**DRA. ANA EUNICE FREGOSO ZÚÑIGA
DIRECTORA DE TESIS**

**C.D.C.Q. ABEL SUÁREZ CASTRO
ASESOR METODOLÓGICO**

AUTORIZACIÓN POR PARTE DE COMITÉS UNIVERSITARIOS Y HOSPITALARIOS

CARTA DE APROBACIÓN DE COMITÉS HOSPITALARIOS



Gobierno del Estado
de Michoacán de Ocampo

Dependencia	SECRETARÍA DE SALUD DE MICHOACÁN
Sub - dependencia	Hospital Infantil de Morelia
Oficina	Enseñanza e Investigación
No. de oficio	5009/2025/0580
Expediente	
Asunto:	Anteproyecto de Investigación

"200 Años del Estado Federal de Michoacán"

Morelia, Michoacán a 01 de marzo de 2025.

C. DRA. ESMERALDA MONTSERRAT DEL RÍO ROMERO
PASANTE DE MEDICINA EN SERVICIO SOCIAL
DEL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA "EVA SÁMANO DE LÓPEZ MATEOS"
PRESENTE.-

Informo a Usted que una vez revisado y dictaminado favorablemente por los comités de: Investigación, Ética en Investigación y Bioseguridad del Hospital Infantil de Morelia "Eva Sámano de López Mateos"; su Proyecto de Investigación con registro HIM/1111/2024 titulado: "*Características clínicas e inmunológicas de los pacientes pediátricos con infecciones respiratorias altas complicadas.*", perteneciente a la Línea de Investigación Institucional *Errores innatos de la inmunidad* y tutelado por la Dra. Ana Eunice Fregoso Zúñiga, queda **AUTORIZADO** para ser ejecutado y proceder a las acciones de recolección de datos y trabajo de campo, observando de manera rigurosa los siguientes criterios:

1. Apegarse de manera estricta al Anteproyecto presentado y dictaminado por los comités.
2. En caso de realizar cualquier cambio en el nombre del proyecto, pregunta de investigación, objetivo, justificación, hipótesis, población, muestra ó diseño metodológico en general, con respecto al Anteproyecto revisado y dictaminado por los Comités, deberá comunicarlo por escrito a la Coordinación de Investigación; a la vez que suspenderá la ejecución de su proyecto hasta recibir nuevas indicaciones.
3. Entregar puntualmente los informes de avance de investigación los primeros 5 días hábiles de cada mes a la Coordinación de Investigación, de manera física y en formato digital a los correos electrónicos:
investigacion@himorelia.com
comite.investigacion@himorelia.com
comiteeticaeninvestigacionhim@gmail.com
bioseguridad@himorelia.com
4. Mantener disponible toda la información que sobre el mismo le requieran los equipos de supervisión de los comités de Investigación, Ética en Investigación y Bioseguridad; quienes están facultados para suspender la ejecución de su proyecto ante la presunción de cualquier falla o desviación con respecto del Anteproyecto revisado y dictaminado previamente.

Al contestar este oficio, citense los datos contenidos en el cuadro del ángulo superior derecho.

GDJSC/RCQD

"El contenido del presente documento es responsabilidad directa del titular del Área Administrativa que lo genera, en apego a sus atribuciones"



DICTAMEN DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

2. Tipo de Dictamen Emitido:

a) Dictamen Favorable: El protocolo **HA SIDO APROBADO** debido a que cumple satisfactoriamente con los criterios antes mencionados.

- Se ha evidenciado un diseño metodológico sólido y coherente.
- La investigación presenta pertinencia y relevancia en el ámbito propuesto.
- El protocolo está organizado de manera adecuada y las referencias bibliográficas cumplen con el formato solicitado.

Acción: Puede proceder con la implementación del protocolo de investigación.

ATENTAMENTE,

EDUCERE IN VERITATE



DCE. JULIETA DE LA VEGA CALDERÓN

Coordinación técnica de investigación

Escuela de medicina

Con base en las observaciones plasmadas, el trabajo es:

Aprobado	
Aprobado con observaciones para atender	X
No aprobado	

ATENTAMENTE



MCS Luisa Estefanía García Rojas Vázquez

Secretaria

Comité de bioética

Universidad Vasco de Quiroga

Morelia, Michoacán. Febrero 6 de 2024

AGRADECIMIENTOS

Cuando el corazón se invade de un profundo sentimiento de felicidad y satisfacción al terminar un proyecto, nos invita a un momento de reflexión para valorar lo afortunados que somos de este viaje constante de aprendizaje y crecimiento. Con mucho respeto y cariño, me permito agradecer a todas las personas que son parte de este trabajo. Sin su guía, invaluable apoyo y motivación, esta tesis no hubiera sido posible.

A la Universidad Vasco de Quiroga, mi *alma máter* desde hace 9 años. Cada una de las y los profesores, así como directivos, me impulsaron a trabajar, de manera comprometida, por lograr mis sueños, brindándome herramientas y fomentando que, tanto en la profesión de la medicina como en la vida, nosotros determinamos las metas. A todas y todos muchas gracias porque, en condiciones inesperadas, buscaron transmitir sus conocimientos y el amor por nuestra carrera.

Al Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”; por la oportunidad de desarrollar este proyecto. En cada uno de sus pasillos pude conocer y valorar, todos los días, a los pequeños que necesitaban atención y ayuda médica. Agradezco a todo el personal administrativo y adscrito por su paciencia y comprensión, por compartir la alegría y los desafíos de este proyecto. A mis compañeros de servicio, quienes alegraban mis mañanas y compartían sus valiosas experiencias.

De manera especial, quiero agradecer a mis asesores de tesis: Dra. Ana Eunice Fregoso, quien desde que tuve el privilegio de conocerla, me brindó su apoyo incondicional y de su mano fui descubriendo el maravilloso mundo de la inmunología pediátrica. Su inteligencia y dedicación son referencia y gran estímulo para estudiar y aprender un tema esencial de la medicina. De igual manera, al Dr. Abel Suárez, asesor metodológico quien, en todo momento, con enorme asertividad y comprensión, me orientó en los momentos que más necesitaba.

Con especial cariño, quiero agradecer a mi familia, las personas que, en días de sol y lluvia, me apoyaron incondicionalmente para que cumpliera mi meta. No puedo más que sentirme afortunada de conocer a personas tan maravillosas, inteligentes y amables, que siempre tienen una sonrisa, un abrazo y una palabra de aliento para mí. No puede faltar mi agradecimiento para aquellas personas que me acompañaron en proyectos, clases y tardes de estudio. Muchas gracias de corazón a mis amigos y primos; sus mensajes de aliento, risas y escucha me dieron apoyo en los días difíciles y me dieron fuerza para seguir adelante con mis proyectos.

Aprecio mucho a quienes me abrieron la puerta al prodigioso mundo de la investigación: la Dra. Mercedes Piedad de León, por ser una docente brillante y cercana. Sus conocimientos y pasión por su trabajo me han impulsado a recorrer este camino de la investigación que, en un futuro, quiero seguir realizando. También a la Dra. Julieta de la Vega, quien siempre ha mostrado empatía y apoyo en mi desarrollo como profesionalista; gracias por brindarme la oportunidad de realizar los proyectos que me proponía.

DEDICATORIAS

Agradecer, en palabras de esta autora, es un reflejo de que tenemos acceso a una abundancia de amor que se manifiesta de muchas formas y nos permite cumplir nuestros sueños de la forma en que nos proponemos. Presento las siguientes dedicatorias a esas personas que tienen un lugar especial en mi vida.

A mi mamá, Caro. Gracias por siempre ser un ejemplo de amor incondicional y cariño inconmensurable. Desde niña, tu apoyo, consejos y salidas al cafecito, hacen que mis días sean más alegres y me permiten ser la mujer que soy ahora. Gracias por permitirme desarrollarme como persona y profesionista.

A mi papá, Jaime. Gracias por ser una persona brillante y bondadosa. Tu esfuerzo y perseverancia me impulsan a ser mejor día con día y trabajar por mis metas. Gracias por darme siempre la oportunidad de estudiar y conocer el mundo.

A mi hermanito, Jimmy. Gracias por ser una inspiración para mí. Eres ejemplo de que, con resiliencia, esfuerzo y un poco de suerte, podemos llegar a donde nosotros queramos. Verte crecer y triunfar en lo que más te gusta es lo que más deseo para ti en esta vida. Sigue brillando.

A mis abuelos, Caro y Eduardo. Gracias por abrirme las puertas de su casa después de las clases aún cuando salía tarde. Gracias por siempre inculcarnos una familia unida y mostrarme la importancia del compromiso con uno mismo y con los demás. Su ejemplo de amor siempre lo llevo en mi corazón.

TABLA DE CONTENIDO

AUTORIZACIÓN POR PARTE DE COMITÉS UNIVERSITARIOS Y HOSPITALARIOS.....	IV
<i>Carta de Aprobación de Comités Hospitalarios</i>	<i>IV</i>
<i>Dictámenes de Aprobación de Comités Universitarios</i>	<i>V</i>
AGRADECIMIENTOS	VII
DEDICATORIAS	IX
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	XIII
GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	XVI
RESUMEN	XVIII
ABSTRACT	XIX
MARCO TEÓRICO	2
INFECCIONES DE VÍAS RESPIRATORIAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS	2
PRINCIPALES INFECCIONES RESPIRATORIAS DEL TRACTO SUPERIOR EN NIÑOS	3
<i>Rinofaringitis</i>	<i>3</i>
<i>Rinosinusitis.....</i>	<i>5</i>
<i>Otitis media</i>	<i>8</i>
<i>Faringoamigdalitis.....</i>	<i>11</i>
INFECCIONES RESPIRATORIAS ALTAS RECURRENTES	13
INFECCIONES DE VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES COMPLICADAS	16
Mastoiditis	16
Abscesos cerebrales	17
¿POR QUÉ UN NIÑO ES MÁS SUSCEPTIBLE A ENFERMARSE? CAUSAS PRIMARIAS DE LAS INFECCIONES	
RESPIRATORIAS	19
<i>Exposición a agentes biológicos.....</i>	<i>21</i>
<i>Enfermedad alérgica</i>	<i>23</i>
<i>Enfermedad crónica</i>	<i>26</i>
<i>Inmunodeficiencias</i>	<i>27</i>
ERRORES INNATOS DE LA INMUNIDAD	28
DEFECTOS DE TIPO HUMORAL	29
<i>Clasificación de Inmunodeficiencias humores.....</i>	<i>30</i>
<i>Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (Síndrome de Bruton/XLA)</i>	<i>30</i>
<i>Inmunodeficiencia común variable (IDCV)</i>	<i>31</i>

<i>Síndrome Hiper IgM</i>	32
<i>Deficiencia selectiva de IgA</i>	33
<i>Deficiencia selectiva de subclases de IgG</i>	34
<i>Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia</i>	35
<i>Diagnóstico y tratamiento</i>	36
ANTECEDENTES	40
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	43
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	43
OBJETIVO GENERAL:	44
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	44
JUSTIFICACIÓN:	45
MATERIALES Y MÉTODOS.	46
PARADIGMA DE INVESTIGACIÓN	46
TIPO Y DISEÑO METODOLÓGICO DEL PROTOCOLO POR:	46
UNIVERSO, SELECCIÓN Y TAMAÑO DE MUESTRA:	46
CRITERIOS DE SELECCIÓN	47
DEFINICIONES OPERACIONALES	50
RECOLECCIÓN DE MUESTRA	54
ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS:	55
LIMITACIONES	56
CONSIDERACIONES ÉTICAS	56
CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD	57
RECURSOS:	58
PLAN DE DIFUSIÓN Y PUBLICACIÓN DE RESULTADOS	59
RESULTADOS	61
PROCESO DE SELECCIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN	61
DESCRIPCIÓN ESTADÍSTICA DE LOS DATOS A PARTIR DE LA MUESTRA	62
<i>Descripción de las características clínicas de la población</i>	62
<i>Descripción de los estudios microbiológicos</i>	64
<i>Descripción de los factores de riesgo de los pacientes</i>	66
<i>Descripción de la enfermedad alérgica en los pacientes</i>	68
<i>Descripción del tratamiento empleado para las infecciones</i>	69

<i>Descripción de los signos de alarma de Jeffrey Model.....</i>	<i>72</i>
<i>Descripción de los diagnósticos inmunológicos encontrados.....</i>	<i>73</i>
ANÁLISIS INFERENCIAL DE LOS RESULTADOS	76
<i>Significancia de la presentación clínica en pacientes con o sin diagnóstico de error innato de la inmunidad.....</i>	<i>77</i>
<i>Factores de riesgo con el tratamiento quirúrgico</i>	<i>78</i>
<i>Enfermedad alérgica y su relación con inmunodeficiencias.....</i>	<i>80</i>
<i>Identificación de los signos de Jeffrey Model y su asociación con inmunodeficiencias.....</i>	<i>82</i>
DISCUSIÓN	83
INTERVENCIONES PROPUESTAS	89
<i>Protocolos propuestos.....</i>	<i>89</i>
<i>Recomendaciones</i>	<i>90</i>
CONCLUSIONES	91
REFERENCIAS	93
<i>ANEXO 1. Carta de Aprobación de Comités Hospitalarios.....</i>	<i>101</i>
<i>ANEXO 2. Dictámenes de Aprobación de Comités Universitarios.....</i>	<i>102</i>
<i>ANEXO 3. Carta de Compromiso de Confidencialidad, No Divulgación, Reserva y Resguardo de Datos Personales.....</i>	<i>104</i>
<i>ANEXO 4. Declaración de Conflicto de Intereses</i>	<i>106</i>
<i>ANEXO 5. Características de las principales inmunoglobulinas.....</i>	<i>107</i>
<i>Anexo 6. Aceptación del trabajo libre en XXXII Congreso Nacional e Internacional de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica, COMPEDIA.....</i>	<i>108</i>

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

- Figura 1. Diagrama esquemático de la incidencia de resfriados y la frecuencia de virus encontrados.....	3
- Figura 2. Representación esquemática de la cronología de los síntomas durante una rinosinusitis.....	6
- Figura 3. Comparativa de una membrana timpánica sana y una con otitis media aguda (OMA).....	9
- Figura 4. Comparativa entre una faringitis de origen viral y una bacteriana por GABHS.....	11
- Figura 5. Distribución bacteriana de un microbioma respiratorio sano.....	22
- Figura 6. Curso general de la marcha atópica y la secuencia temporal de los principales factores implicados.....	25
- Figura 7. Representación general de los efectos sinérgicos de la exposición a alérgenos y la infección vírica que favorecen la inflamación por T_H2 y la mediada por IgE.....	26
- Figura 8. Respuesta de anticuerpos antígeno T-dependiente primaria.....	30
- Figura 9. Algoritmo del muestreo por casos consecutivos para la selección de muestra del protocolo	56
- Figura 10. Diagrama de flujo sobre el proceso de recolección de unidades de observación.....	62
- Figura 11. Distribución por grupo de edad de las infecciones respiratorias altas complicadas.....	63
- Figura 12. Tipo de infección más frecuente en la población.....	64
- Figura 13. Caracterización de los signos y síntomas predominantes en los niños con infecciones respiratorias altas complicadas.....	65
- Figura 14. Representación de la distribución microbiológica en pacientes con infecciones respiratorias complicadas (vías superiores)	66
- Figura 15. Representación de la distribución microbiológica en pacientes con infecciones respiratorias complicadas (vías inferiores)	66
- Figura 16. Distribución del hacinamiento en pacientes con infecciones respiratorias altas.....	67
- Figura 17. Alergias encontradas en niños con infecciones respiratorias altas.....	70

- Figura 18. Proporción de eficacia de tratamiento antibiótico en pacientes con infecciones respiratorias complicadas	71
- Figura 19. Distribución de procedimientos quirúrgicos en pacientes con infecciones respiratorias complicadas	72
- Figura 20. Frecuencia de signos de Jeffrey Model en niños con infecciones respiratorias complicadas.....	74
- Figura 21. Abordaje de inmunodeficiencias en pacientes con infecciones respiratorias altas complicadas.....	75
- Figura 22. Tipos de inmunodeficiencias diagnosticadas en pacientes con infecciones respiratorias altas complicadas.....	76
- Figura 23. Caracterización de las deficiencias de subclases de IgG.....	77
- Tabla 1. Signos y síntomas de las faringitis virales bacterianas.....	12
- Tabla 2. Definición de infecciones de recurrencia con base a la edad y el número de infecciones presentadas en un año.....	14
- Tabla 3. Anamnesis indicada para pacientes pediátricos con infecciones respiratorias recurrentes/ crónica.....	15
- Tabla 4. Tipos de inmunidad.....	20
- Tabla 5. Enfermedades crónicas que predisponen a infecciones respiratorias altas recurrentes acorde al mecanismo fisiopatológico de base.....	27
- Tabla 6. 10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency for Physicians.....	27
- Tabla 7. Clasificación de los errores innatos de la inmunidad acorde a la IUIS (2022).....	29
- Tabla 8. Características sugestivas de inmunodeficiencias primarias humorales acorde al tipo de infección respiratoria.....	37
- Tabla 9. Concentraciones séricas de inmunoglobulinas y linfocitos totales (LT) establecidos con intervalos de confianza al 95%.....	38
- Tabla 10. Tabla de frecuencias de la variable de esquema de vacunación.....	67
- Tabla 11. Tabla de frecuencias de la variable de tabaquismo pasivo.....	68
- Tabla 12. Tabla de frecuencias de los antibióticos más usados en los pacientes con tratamiento ineficiente	71

- Tabla 12. Tabla de procedimientos quirúrgicos realizados en pacientes con infecciones respiratorias altas complicadas.....	73
- Tabla 13. Comparación de las características clínicas, mediante prueba t de una muestra, en pacientes con y sin inmunodeficiencias.....	78
- Tabla 14. Tabla de contingencia entre vacunas y tratamiento quirúrgico.....	79
- Tabla 15. Tabla de contingencia entre tabaquismo y tratamiento quirúrgico.....	79
- Tabla 16. Tabla de contingencia entre hacinamiento y tratamiento quirúrgico.....	79
- Tabla 17. Tabla de asociación entre factores de riesgo y tratamiento quirúrgico mediante la prueba de χ^2 de bondad de ajuste.....	80
- Tabla 18. Comparación de los factores de riesgo, mediante prueba t de una muestra, en pacientes con y sin inmunodeficiencias.....	80
- Tabla 19. Tabla de contingencia entre alergias y tratamiento quirúrgico.....	81
- Tabla 20. Tabla de asociación entre alergias y tratamiento quirúrgico mediante la prueba de χ^2 de bondad de ajuste.....	81
- Tabla 21. Tabla de contingencia entre alergias e inmunodeficiencias.....	81
- Tabla 22. Tabla de contingencia entre rinitis e inmunodeficiencias.....	82
- Tabla 23. Tabla de contingencia entre asma e inmunodeficiencias.....	82
- Tabla 24. Tabla de asociación entre alergias y las deficiencias de anticuerpos mediante la prueba de χ^2 de bondad de ajuste.....	82
- Tabla 25. Tabla de asociación de los signos de alarma con las deficiencias de anticuerpos mediante la prueba de χ^2 de bondad de ajuste.....	83

-

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AdV: Adenovirus

CD: Cluster de diferenciación (por sus siglas en inglés)

CD4: linfocito T cooperador

CD8: linfocito T citotóxico

CIE-11: Código Internacional de Enfermedades edición 11

CMV: Citomegalovirus

DC: Células dendríticas (por sus siglas en inglés)

EAAI: Asociación Europea de Alergia e Inmunología

EII: Error innato de la inmunidad

ELISA: Enzimoinmunoanálisis de adsorción

ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Continua

EPOS: Documento de posición europeo sobre rinosinusitis y pólipos nasales (por sus siglas en inglés)

GABHS: Streptococcus *B*-hemolítico del grupo A

GPIP-SFP: Grupo de Patología Infecciosa Pediátrica de la Sociedad Francesa de Pediatría (por sus siglas en francés).

HRV: Rinovirus humano

IAV: Virus Influenza tipo A

IDCV: Inmunodeficiencia común variable (por sus siglas en inglés)

IDP: Inmunodeficiencias primarias

IDSA: Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas

Ig: Inmunoglobulina en todos sus tipos y subclases (A,G,M,E)(G₁,G₂,G₃,G₄)

IgIV: Inmunoglobulina intravenosa

IgSC: Inmunoglobulina subcutánea

IL: Interleucina

ILC2: Células linfoides innatas tipo 2

IRAs: Infecciones respiratorias agudas

IVRA: Infección de vía respiratoria alta

JMF: Jeffrey Model Foundation

MT: Membrana timpánica

OMA: Otitis media aguda

OMS: Organización Mundial de la Salud

PIV: Virus Parainfluenza

PMN: Polimorfonucleares (neutrófilos, eosinófilos, basófilos)

RRI: Infecciones respiratorias recurrentes (por sus siglas en inglés)

RS: Rinosinusitis

RSC: Rinosinusitis crónica

SAD: Deficiencia específica de anticuerpos (por sus siglas en inglés)

sDIgA: Deficiencia selectiva de inmunoglobulina A

SIRES: Sistemas de Información de Registro Electrónico para la Salud

SISMICH: Sistema de Salud Michoacano

T_H2: Linfocito T cooperador tipo 2 (por sus siglas en inglés)

Treg: Linfocito T regulador

VSR: Virus sincitial respiratorio

RESUMEN

Introducción: Las infecciones respiratorias altas comprenden el 90% de todas las infecciones del tracto respiratorio. Son extremadamente comunes en la población pediátrica y se asocian a una morbilidad significativa cuando se presentan con recurrencia y son tratadas en países en desarrollo. Una de las causas por las cuales puede haber complicación de estas son las inmunodeficiencias primarias, dado que se ha visto que hasta 60% de los pacientes con defectos de anticuerpos, tienen asociación con sinusitis y otitis media, al grado que son consideradas como uno de los signos de alarma para sospechar de un error innato de la inmunidad.

Objetivo: Describir las características clínicas e inmunológicas de los pacientes pediátricos que presentan infecciones respiratorias del tracto superior complicadas

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional con la aprobación de los comités hospitalarios y universitarios. Con base en los diagnósticos de infecciones respiratorias CIE-11, se encontraron en un periodo de 2 años, 1,105 pacientes en la base estadística del hospital. Se realizó un tamizaje con base en los criterios de inclusión, obteniendo una muestra final de 40 expedientes con sospecha de inmunodeficiencias. Después se realizó un análisis estadístico e inferencial con pruebas de chi cuadrada y prueba T de student para establecer asociaciones de estos signos con los datos clínicos de la población.

Resultados: En la población del Hospital Infantil, se observó que las principales infecciones potencialmente graves son las rinosinusitis (40%, n=16), las cuales se manifiestan usualmente en niños escolares (57.5%, n=23) con rinorrea, congestión nasal y dolor localizado. Se identificó que el esquema de vacunación incompleto representa un riesgo para niños con y sin errores innatos de la inmunidad (T student 2.34, p= 0.04); por otro lado, se encontró que 84.6% de los pacientes con inmunodeficiencias (n=11) tienen registrado en sus expedientes un diagnóstico de atopia, observando una asociación entre rinitis y deficiencia específica de anticuerpos (SAD) ($\chi^2=14.0$, p <.001), así como asma con la deficiencia de IgG₁ ($\chi^2=12.0$, p <.001).

Las inmunodeficiencias más frecuentes en nuestra población fueron las deficiencias de subclases de IgG, principalmente la deficiencia aislada de IgG₃ (53.8% de todas las inmunodeficiencias).

Conclusiones: La rinosinusitis es una infección respiratoria potencialmente grave en niños de edad escolar y se suele caracterizar por rinorrea, congestión nasal y cefalea frontal. Su recurrencia en más de 2 ocasiones con tratamiento antibiótico poco efectivo se asocia a que el niño pueda estar cursando con una deficiencia de anticuerpos, principalmente deficiencia de subclases de IgG. Puede haber factores de riesgo que agraven el cuadro clínico como la alergia (rinitis o asma) y el esquema de vacunación incompleto.

Palabras clave: infecciones respiratorias altas, inmunodeficiencia, complicación, rinosinusitis.

ABSTRACT

Introduction: Upper respiratory infections comprise 90% of all respiratory tract infections. They are extremely common in the pediatric population and are associated with significant morbidity and mortality when they recur and are treated in developing countries. One of the causes of these complications is primary immunodeficiencies, since it has been seen that up to 60% of patients with antibody defects are associated with sinusitis and otitis media, to such an extent that they are considered as one of the warning signs to suspect an inborn error of immunity.

Objective: To describe the clinical and immunological characteristics of pediatric patients with complicated upper respiratory tract infections

Materials and Methods: A descriptive, retrospective, observational study was performed with the approval of hospital and university committees. Based on ICD-11 respiratory infection diagnoses, 1,105 patients were found in the hospital's statistical database over a 2-year period. A screening was performed based on the inclusion criteria, obtaining a final sample of 40 files with suspected immunodeficiencies. A statistical and inferential analysis was then performed with chi-square tests and Student's t-test to establish associations of the variables with the clinical data of the population.

Results: The main potentially serious infections were rhinosinusitis (40%, n=16), which usually manifested in school children (57.5%, n=23) with rhinorrhea, nasal congestion and localized pain. It was identified that incomplete vaccination schedule represents a risk for children with and without inborn errors of immunity (T student 2.34, p= 0.04); on the other hand, it was found that 84. 6% of patients with immunodeficiencies (n=11) have a diagnosis of atopy recorded in their charts, observing an association between rhinitis and specific antibody deficiency (SAD) ($\chi^2=14.0$, p <.001), as well as asthma with IgG1 deficiency ($\chi^2=12.0$, p <.001). The most frequent immunodeficiencies in our population were IgG subclass deficiencies, particularly isolated IgG3 deficiency (53.8% of all immunodeficiencies).

Conclusions: Rhinosinusitis is a potentially serious respiratory infection in school-aged children and is usually characterized by rhinorrhea, nasal congestion, and frontal headache. Its recurrence on more than 2 occasions with ineffective antibiotic treatment is associated with the possibility that the child may be suffering from an antibody deficiency, mainly IgG subclass deficiency. There may be risk factors that aggravate the clinical picture such as allergy (rhinitis or asthma) and incomplete vaccination schedule.

Key words: upper respiratory infections, immunodeficiency, complication, rhinosinusitis.

MARCO TEÓRICO

INFECCIONES DE VÍAS RESPIRATORIAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Las infecciones respiratorias son un grupo de enfermedades que se producen por la presencia de un patógeno en las vías respiratorias bajo ciertas condiciones como la cantidad del inóculo, la virulencia del microorganismo y la respuesta inmunológica del huésped (1). Si esta patología se desarrolla en estructuras por encima de la tráquea como nariz, senos paranasales, faringe (nasofaringe, orofaringe, laringofaringe) hasta epiglotis y tiene una duración menor a 15 días, se dice que son infecciones de vía respiratoria superior aguda (IRA's) (2). Estas enfermedades son uno de los motivos de consulta más frecuentes en el paciente pediátrico. Se estima que 25% de los niños de países occidentales presentan este tipo de infecciones durante el primer año de vida y 18% entre 1 y 4 años (3).

En México, de acuerdo con el Programa de Prevención y Control de Enfermedades Respiratorias Agudas de 2021, se observó que esta patología es la causa más frecuente de enfermedad en niños menores de 5 años y sus complicaciones constituyen el 40% de las hospitalizaciones en este grupo de edad, sobre todo en edades de 1 a 4 años de vida (4). En el año 2023, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Continua (ENSANUT) realizó un estudio sobre la prevalencia de infecciones respiratorias, estableciendo una comparativa entre los datos encontrados en 2012 y los actuales, donde se observó un aumento de 30.2% en el año 2018 a 38.5% en los datos de la encuesta (5). Dentro del desarrollo del niño sano, un paciente sin patología de base puede presentar 6-8 infecciones de tracto superior al año (6,7) y, en casos donde el niño presenta factores de riesgo como acudir a guardería, tener hermanos o padecer enfermedades que predisponen a micro aspiraciones como reflujo gastroesofágico, el número de infecciones al año se eleva hasta 10-12 (6). Todas se caracterizan por tener etiología viral, generalmente son transitorias, remiten sin requerir tratamiento antibiótico, tienen períodos asintomáticos entre ellas y no afectan la relación peso-estatura (6).

PRINCIPALES INFECCIONES RESPIRATORIAS DEL TRACTO SUPERIOR EN NIÑOS

RINOFARINGITIS

El resfriado común es un término que se utiliza para denominar, de manera coloquial, a una infección del tracto respiratorio superior causada por un proceso viral (8); cuando esta patología se vuelve recurrente o crónica, predispone a complicaciones que tienen un impacto significativo en la calidad de vida de niños y adultos.

Esta enfermedad se puede presentar durante todo el año por un gran número de virus; siendo el de mayor

prevalencia el *rinovirus* – en más de 50-80% de los casos, sobre todo al inicio de otoño y en los meses de primavera, dado que las condiciones medio-ambientales propician la transferencia de este virus de un organismo a otro (9,10). Otros virus que se han visto relacionados con la rinofaringitis son los *adenovirus*, *enterovirus* (Coxsackie A/B), *influenza*, *parainfluenza* y *Virus sincitial respiratorio* (VSR), aunque éstos últimos predominan en la temporada invernal (8) (Figura 1).

La transmisión de estas infecciones virales se lleva a cabo por tres mecanismos: la auto-inoculación del virus por medio de la mano al tocar conjuntiva o mucosa nasal; la inhalación de micro-partículas de aerosol (gotas de flügge) provenientes de estornudos o tos que contienen al virus y, el depósito directo de gotas con partículas virales en el epitelio respiratorio (8,11). Cuando los virus invaden el epitelio respiratorio producen un efecto citopático leve, pero, generan gran liberación de mediadores de inflamación, entre ellos IL-1, IL-6 e IL-8, los cuales generan varios procesos inflamatorios dentro del organismo (9).

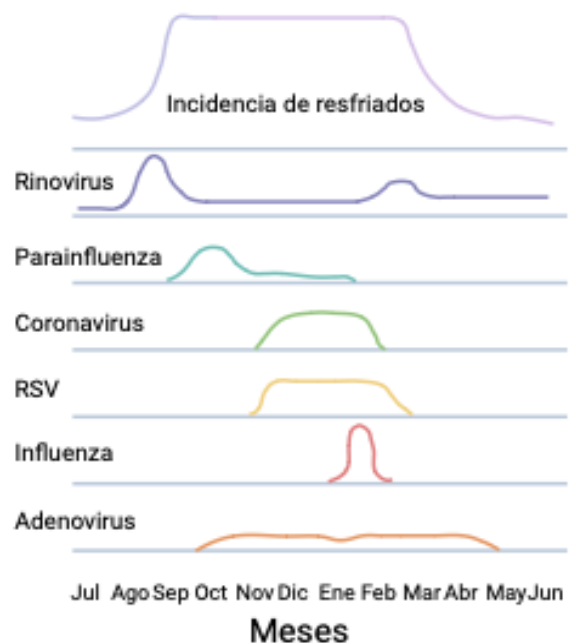


Figura 1. Diagrama esquemático de la incidencia de resfriados y la frecuencia de los virus causantes. Tomado de Pappas et al, 2020. Ilustración creada con Biorender. com

En primer lugar, se atraen células polimorfonucleares (PMN) al sitio de infección para disminuir el número de células afectadas por el virus; por otro lado, se altera la permeabilidad vascular, lo que produce edema y congestión nasal; así también, se aumenta la albúmina y bradisinina en la rinorrea, lo que favorece el exudado de proteínas plasmáticas (9).

El diagnóstico es primordialmente clínico. El cuadro clásico que se describe en niños se distingue por los siguientes signos y síntomas: fiebre ($>38.3^{\circ}\text{C}$) que predomina en niños de 3 meses a 3 años; secreción nasal que inicia de característica acuosa y se torna espesa por la presencia de PMN; congestión nasal, presente principalmente en lactantes menores de 3 meses y tos, que inicia de forma no productiva, pero, que puede progresar a expectorante (8,9). Es fundamental que en la anamnesis se haga un diagnóstico diferencial con enfermedades como rinitis alérgica, cuerpos extraños, fases iniciales de enfermedades exantemáticas, como sarampión o tos ferina, así como la posibilidad de infecciones virales específicas como COVID-19 (9).

El cuadro de rinofaringitis suele durar de 4 a 10 días de evolución sin requerir de antibióticos; sin embargo, cuando el menor cursa con una patología de base (ej. cardiopatía congénita, fibrosis quística, parálisis cerebral infantil), o bien, existe una sobreinfección bacteriana, el cuadro puede prolongarse o complicarse con patologías como rinosinusitis, faringoamigdalitis, otitis media o infecciones del tracto respiratorio inferior (laringotraqueítis, bronquitis y neumonías) (8). El tratamiento del cuadro catarral es principalmente sintomático y de soporte; acorde a la American Academy of Pediatrics, se menciona que el reposo y la ingesta de abundantes líquidos son las medidas generales a implementar en el menor, usando antipiréticos como el paracetamol para disminuir la fiebre, así también el uso de lavados nasales con solución salina para favorecer la limpieza de la cavidad nasal. También se pueden utilizar medicamentos descongestionantes, como la oximetazolina, de forma local, recomendada a partir de los 6 años (9,12).

La tos es un mecanismo fisiológico que permite la expulsión de sustancias irritantes y secreciones provenientes de las vías respiratorias, por lo que el uso de medicamentos antitusígenos como dextrometorfano, bromhexina o ambroxol no debería ser indicado como tratamiento en las IRAS (9).

Sin embargo, se ha considerado para aquellos casos donde se tenga tos seca, que interfiera con el sueño o con las actividades del paciente. Finalmente, el uso de antibióticos está reservado para aquellos casos donde no haya resolución de los síntomas en más de 10 días aún con medicamentos sintomáticos, fiebre persistente > 72 h. o con reaparición de la misma posterior a 48 h. (9).

RINOSINUSITIS

La rinosinusitis (RS), en guías de la EPOS (*European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps*, por sus siglas en inglés), es descrita como una inflamación de la nariz y senos paranasales caracterizada por una congestión/obstrucción o secreción nasal (goteo anterior o posterior) y uno de estos dos síntomas: dolor/presión facial y/o tos. La rinosinusitis aguda ocurre con una prevalencia anual de 6-15% , usualmente secundaria a los cuadros catarrales y se define como un aumento de los síntomas de rinofaringitis por más de 10 días y menor a 12 semanas; suelen tener mayor predisposición aquellos pacientes que tienen concomitancia con una enfermedad alérgica, tabaquismo pasivo o alguna malformación anatómica (13).

En los niños, la RS se presenta como una enfermedad complicada cuando la infección cursa con tos y secreción nasal prolongadas por más de 12 semanas, a lo cual se le denomina rinosinusitis crónica (RSC); o bien, cuando se presenta una sobreinfección bacteriana (principalmente con *S. pneumoniae*, *H. influenzae* o *Staphylococcus aureus*) donde los síntomas que la acompañan son fiebre (>39°C) constante mayor a 3-4 días, rinorrea purulenta y dolor facial (13) (Figura 2).

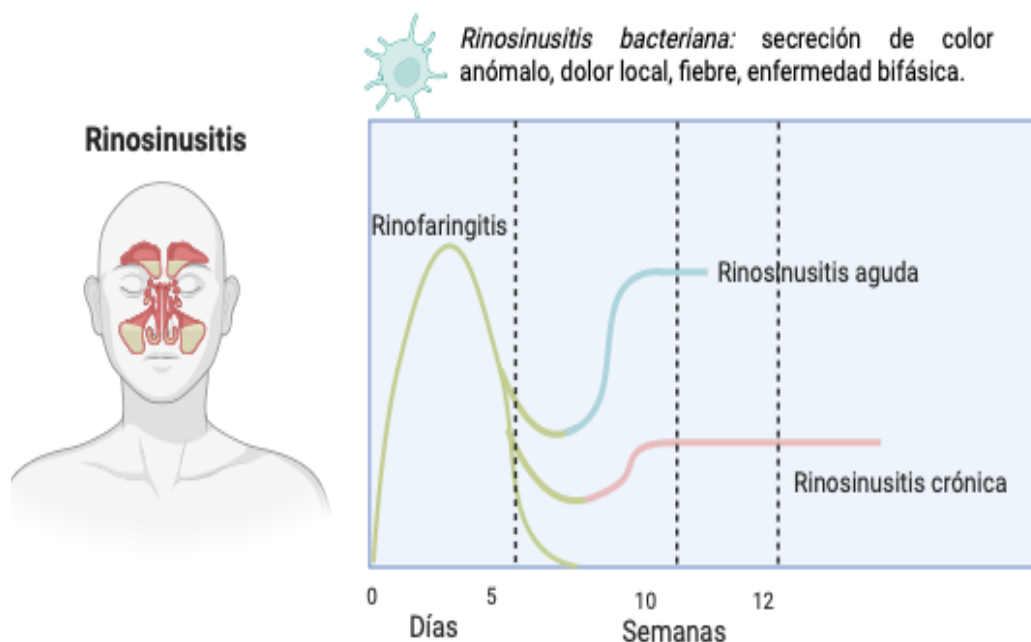


Figura 2. Representación esquemática de la cronología de los síntomas durante una rinosinusitis, modificado de Fokkens, *et al* (13). Ilustración creada con BioRender.com

La prevalencia de esta enfermedad en niños está subestimada, dado que la mayoría de los datos epidemiológicos se enfocan en estudios realizados en adultos (14). Sin embargo, una investigación en Estados Unidos, que siguió la consulta pediátrica entre los años 2005- 2012 encontró que 3,7 -7 millones de visitas médicas al año se debían a RSC, donde el grupo etario con mayor afectación fue de los 10-15 años (15).

Dado que en muchas ocasiones, la RS es consecuencia de una rinofaringitis no remitida, existen factores de riesgo asociados a la recurrencia de esta infección; un estudio analizó cuáles eran los factores de riesgo relacionados a las IVRA de repetición encontrando como principales a la asistencia a guardería ($p < 0.05$), presencia de una mascota en casa ($p < 0.05$) y el padecimiento de una enfermedad preexistente, principalmente los casos de atopia como asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica y alergia alimentaria ($p < 0.001$) (16). Otras enfermedades que también generan susceptibilidad en los niños y adolescentes para padecer rinosinusitis crónica/recidivante son: fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, reflujo gastroesofágico, malformaciones anatómicas (paladar hendido, pólipos

nasales), abuso de cocaína, así como presentar cuerpos extraños en la vía respiratoria (17).

Los errores innatos de la inmunidad, como la deficiencia de subclases de IgG y la respuesta deficiente al antígeno neumocócico, son patologías asociadas que también deben contemplarse a estudiar en casos de RS (17). Mencionan los autores Fokkens et al (13) que la evaluación inmunológica para niños con RSC no se realiza de forma rutinaria, sólo en aquellos pacientes que presenten infecciones frecuentes en otros órganos asociados como otitis media y neumonía, con una inadecuada respuesta al tratamiento médico, con cultivo de microorganismos inusuales, así también en aquellos que hayan presentado un cuadro que requiriera una intervención quirúrgica. El diagnóstico de la RS es principalmente clínico, sin embargo, la realización de estudios complementarios permite visualizar el estado de la mucosa nasal, encontrar posibles causas de la enfermedad, así como valorar el grado de complicación que presenta el paciente.

Para descartar que exista un origen etiológico o concomitante de la RSC con alguna enfermedad alérgica se realiza la determinación de IgE de forma serológica o cutánea (pruebas prick to prick); se ha visto que 30-40% de los pacientes pueden tener elevación de esta inmunoglobulina, sin embargo, no resulta significativa si el paciente no menciona en la historia clínica antecedentes de alergia (13).

En cuanto a imagen, la tomografía computarizada es catalogada como un estudio de elección para los casos de sinusitis persistente, crónica y con complicaciones agudas (celulitis periorbitarias, osteomielitis del hueso frontal) (18). Tiene una sensibilidad y especificidad de 86-85% respectivamente y permite evaluar el grado de opacificación de los senos paranasales, descartar la presencia de anomalías anatómicas como pólipos o desviación del septum, así como valorar la severidad de la enfermedad. (13,14). Cabe mencionar que este estudio por sí sólo no constituye el diagnóstico de sinusitis, ya que se han encontrado falsos positivos en casos donde hay rinofaringitis de recurrencia o muy reciente dado que, en la imagen, hecha por otros motivos, se observó inflamación en la mucosa de los senos paranasales sin que el paciente tuviera el cuadro clínico característico (18).

Para el tratamiento de la RS, el manejo con analgésicos y lavados nasales con solución salina permite el alivio de los síntomas en casos agudos de la enfermedad (<10 días de duración) (13). El uso de corticoides intranasales para la RS se ha estudiado en niños y, al compararlo con el efecto placebo, hay mejoría de síntomas dentro de las primeras semanas, por lo cual se recomienda como tratamiento (17).

Por otro lado, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA por sus siglas en inglés) menciona que el uso de antibióticos como amoxicilina/ácido clavulánico está reservado para aquellas rinosinusitis bacterianas que presentan los siguientes datos clínicos: fiebre alta (>39°C) con descarga nasal purulenta y dolor facial que tenga duración de tres o cuatro días consecutivos o que hayan pasado más de 10 días con manejo sintomático sin mejoría de los síntomas (19). La intervención quirúrgica se plantea en pacientes con RSC que han tenido fracaso del tratamiento médico máximo, es decir, que ya hayan tenido al menos un ciclo de antibióticos y que el lavado nasal le sea insuficiente para despejar la vía aérea; los procedimientos que se suelen realizar son la adenoidectomía y la cirugía endoscópica de senos paranasales (13).

OTITIS MEDIA

La otitis media es un proceso infeccioso supurativo del oído medio caracterizado por la presencia de exudado e inflamación de la mucosa del oído medio (20). Dentro de las complicaciones por infecciones agudas, la otitis media aguda (OMA) es la más frecuente en niños menores de 3 años. En Estados Unidos, es la principal causa de prescripción de antibióticos, expidiendo hasta 10 millones de recetas y afectando a 5 millones de niños al año (21). Por otro lado, acorde a una revisión sistemática llevada a cabo en seis países latinoamericanos incluyendo México, se encontró que la OMA en nuestro país se reportó con una incidencia anual de 36, 000 por cada 100, 000 niños menores de 4 años, considerándola la sexta causa de morbilidad en la población infantil (20,22).

Se han identificado como agentes etiológicos a *Streptococcus pneumoniae* (30% de los casos), *Haemophilus influenzae* (26% de los casos) y *Moraxella catarrhalis* (5%) (21). Sin embargo, al reconocerse que una gran variedad de infección de vías aéreas son causadas por virus, es probable que alguna complicación del cuadro catarral viral pueda originar un OMA sin la necesidad de una sobreinfección bacteriana, sobretodo, aquellos virus que tengan afinidad a la mucosa del oído medio como el VSR, los *adenovirus* y los *bocavirus* (20).

Algunos meta-análisis han identificado como factores de riesgo asociados a la OMA crónica y recurrente a: la presencia de alergias o rinitis alérgica, asistencia a guarderías, IVRA de repetición, tabaquismo pasivo, reflujo gastroesofágico y la falta de lactancia materna exclusiva (21,23).

El diagnóstico de la OMA es primordialmente clínico; el paciente llega a presentar fiebre, otalgia (que se puede manifestar en los niños pequeños como irritabilidad y necesidad de tirar de sus orejas), hipoacusia, otorrea y vértigo (21,24). La otoscopia es el examen clínico que permite visualizar el estado de la membrana timpánica (MT) a fin de detectar la presencia de inflamación o infección del oído medio; la American Academy of Pediatrics recomienda el uso de criterios clínicos visibles con la exploración para establecer el diagnóstico: derrame en el oído medio con abombamiento moderado a severo de la membrana timpánica; inicio de otorrea cuyo origen no sea otitis externa y/o aparición de abombamiento de la membrana timpánica > 48 h. con eritema y dolor (21). (Figura 3)

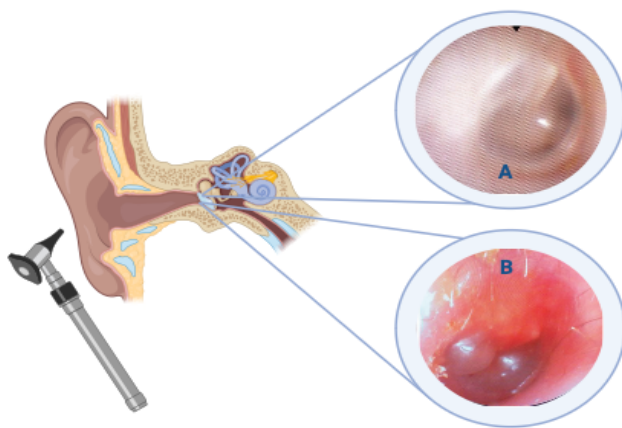


Figura 3. Comparativa de una membrana timpánica sana (A), la cual tiene coloración grisácea, posición neutral y adecuado reflejo, y una con OMA (B), donde se observa una protrusión de la membrana con inflamación e hiperemia. Ilustración creada con BioRender.com, imágenes tomadas de Mayorga et al (20).

La OMA que se diagnostica de manera oportuna usualmente no desarrolla complicaciones severas, sin embargo, si los síntomas persisten y existe falla en el tratamiento, se incrementa la posibilidad de la pérdida de la audición (24). Las principales complicaciones relacionadas con la OMA son: vértigo, hipoacusia, mastoiditis, laberintitis, colesteatoma, parálisis del nervio facial, perforación de la membrana timpánica, meningitis, abscesos epidurales/ intraparenquimatosos o con trombosis del seno cavernoso (21).

Estás últimas cursan con mayor grado de severidad y pueden predisponer a los niños a tratamientos antibióticos extensos, hospitalizaciones o requerimiento de cirugías. En los últimos años, varias guías europeas sobre el tratamiento de la OM han recomendado tener un periodo de observación en primera instancia para dar un espacio a aquellos pacientes que cursen con una enfermedad autolimitada. Estos pacientes suelen ser inmunocompetentes, no presentar otorrea, tener otalgia menor a 48 horas y fiebre menor a 39°C, (25), por lo que pueden remitir únicamente con el uso de analgésicos y medidas de soporte como la ingesta de líquidos y el reposo (21).

Cuando se requiere un antibiótico, la amoxicilina es el medicamento de primera elección por su bajo costo, accesibilidad y amplio espectro (19,21); se indica en dosis alta (80-90 mg/Kg/día) divididas en 2 tomas para tratar a *S. pneumoniae* resistente a penicilina. Otros medicamentos que también están indicados como tratamiento son la amoxicilina/ácido clavulánico, ceftriaxona y, en casos de alergia a penicilinas, se recomiendan alternativas con clindamicina, claritromicina y azitromicina (21). Los procedimientos quirúrgicos como la timpanocentesis o la timpanostomía con tubo de ventilación están indicados en casos de OM recurrente, malformaciones craneofaciales o con disfunción de la trompa de Eustaquio (24).

FARINGOAMIGDALITIS

La faringitis es una inflamación de la faringe que resulta en la presencia de eritema, exudado e incluso enanema (aparición de úlceras y vesículas). En ocasiones, esta infección afecta también a estructuras linfoides localizadas en la orofaringe, que son las adenoides y las amígdalas, generando una faringoamigdalitis (26). Se reporta en 2-5% de las consultas pediátricas en los Estados Unidos (26,27), aunque también se estima que cuatro a seis veces de las ocasiones que se presentan los síntomas, el paciente no acude a revisión médica (28).

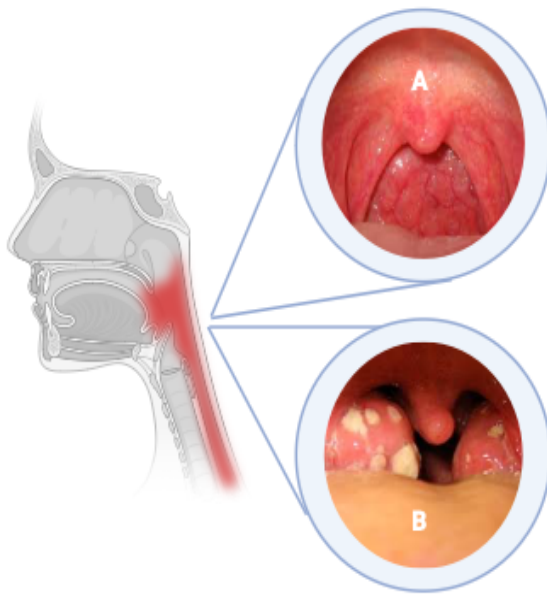


Figura 3. Comparativa entre una faringitis viral (A) con mucosa eritematosa y inflamatoria, y una bacteriana (B) la cual se distingue por presentar un exudado amigdalino. Ilustración creada con BioRender.com

En cuanto a la etiología, la mayoría de los casos se deben a infecciones virales, donde los principales microorganismos identificados son *adenovirus*, *Epstein-Barr* y *Coxsackie* (26). Un 25-35% de los casos se asocian a la infección bacteriana por el *Streptococcus B-hemolítico del grupo A* (GABHS por sus siglas en inglés), los cuales tienen relevancia clínica por las posibles complicaciones observadas en una segunda fase reactiva de la infección como: abscesos retrofaríngeos o periamigdalinos, fiebre reumática y

glomerulonefritis post-estreptocócica (28).

El diagnóstico de esta enfermedad es primordialmente clínico, aunque para diferenciar una infección viral de la causada por GABHS (Figura 4), es necesario realizar estudios microbiológicos (cultivos, detección rápida de antígenos como estreptolisina O, técnicas de amplificación de ácidos nucleicos) que faciliten el seguimiento del paciente (28).

Se han desarrollado criterios clínicos que permiten estimar la probabilidad de que un niño esté cursando con una infección ocasionada por *Streptococcus*; estos incluyen al Centor Score, modificado de los criterios de McIsaac (1998), y el Fever PAIN Score (27) (Tabla 1).

Es importante recalcar que, aunque los criterios sean altamente sugestivos de una infección por GABHS, tienen un valor predictivo positivo del 55%, por lo que se utilizan como guía para indicar la realización de análisis para detectar el microorganismo (29).

Tabla 1. Signos y síntomas de las faringitis virales y bacterianas, modificado de Pellegrino et al (27)

Centor Score modified McIsaac for Strep Pharyngitis		Signos y síntomas característicos de la faringitis viral
Características clínicas	Puntos	Conjuntivitis
Edad 3 a 4 años	+1	Rinorrea
Edad 15-44 años	0	Tos
Edad > 45 años	-1	Astenia y adinamia
Temperatura > 38°C	1	Estornudos
Sin presencia de tos	1	Voz ronca/ afónica
Exudado amigdalino	1	SIN exudado amigdalino
Adenopatía cervical anterior	1	

En casos de una faringitis viral, no está establecido un tratamiento específico; por lo que medicamentos sintomáticos están indicados en el plan terapéutico de estos niños; se recomienda el uso de antiinflamatorios no esteroideos como ibuprofeno por vía oral para disminuir la fiebre y el dolor, así como analgésicos locales (mentol, fenol o benzocaína) para producir alivio de la odinofagia en los pacientes pediátricos (26). Para el caso de las faringitis por GABHS, la mayoría de las guías europeas y estadounidenses mencionan que está indicado el antibiótico sólo en casos donde exista un test microbiológico positivo (27).

Otras guías en Alemania refieren que, si se considera iniciar antibiótico, debe ser en casos particulares donde el paciente tenga un puntaje clínico mayor a 3 y con empeoramiento o persistencia de los síntomas después de 3-5 días (27,30). El tratamiento de elección referido en literatura es penicilina V a dosis de 250-500 mg/m² durante 10 días (21,27) sin embargo, si el médico tratante observa que pueda haber baja adherencia al medicamento o bien, el seguimiento sea difícil, se recomienda la penicilina G benzatina a 600,000 -1, 200,000 unidades, vía intramuscular en una sola dosis (26,27). Si existe alergia a la penicilina se recomienda cefalosporinas de primera generación, claritromicina o eritromicina (21).

En algunos casos, se recomiendan procedimientos quirúrgicos como la amigdalectomía y la adenoidectomía cuando el tratamiento médico haya resultado insuficiente. Son cirugías frecuentes que suelen ser realizadas de forma ambulatoria, aunque se debe valorar el riesgo-beneficio de forma individualizada para cada paciente. Las indicaciones médicas de estos procedimientos se engloban en dos categorías: Obstrucción, cuando la hipertrofia de los tejidos linfoides interfieran con la mecánica ventilatoria (síndrome de apnea obstructiva del sueño, respiración bucal, facie adenoide) o en la deglución; e Infección, cuando el niño presenta faringitis/faringoamigdalitis recurrentes/crónicas con más de 7 episodios documentados al año, sin mejoría de los síntomas o que se hayan complicado con otitis media, rinosinusitis o abscesos amigdalinos (31).

INFECCIONES RESPIRATORIAS ALTAS RECURRENTES

Cuando las IRAS se presentan con mayor frecuencia a lo esperado, tienen mayor duración o requieren de mayor número de medicamentos, se considera a la infección respiratoria como “recurrente” (32). Las infecciones del tracto respiratorio superior recurrentes están asociadas a secuelas y complicaciones como: el desarrollo de enfermedades crónicas (enfermedad alérgica, otitis serosa, sinusitis, amigdalitis) y neumonías complicadas que además, pueden requerir de tratamiento quirúrgico (33).

En los últimos años se ha estudiado que las infecciones recurrentes y complicadas pueden estar asociadas a defectos primarios del sistema inmunológico; por lo que, resulta importante definir el momento en que un niño presenta infecciones de repetición para descartar que su presentación esté asociada a una patología no estudiada.

Una investigación Finlandia estableció una definición operacional de infecciones recurrentes con base al porcentaje de días en que el niño presentaba síntomas respiratorios, se estimó un aproximado de 90% de días al año; recalca el autor que este tipo de infecciones suelen cursar sin periodos asintomáticos en los pacientes (34). Por otro lado, otros autores las definen con base al número de eventos respiratorios documentados al año; menciona Kansan, *et al* (16) que se puede considerar una infección respiratoria de repetición si se presenta en más de 8 ocasiones al año en niños en edad preescolar (< 3 años) y más de 6 ocasiones si el niño se encuentra en etapa escolar.

Tabla 2. Definición de infecciones de recurrencia con base a la edad y el número de infecciones respiratorias presentadas en un año; obtenido de Kansan et al (Suplemento 1) (16).

Infecciones recurrentes del tracto respiratorio (RRTIs por sus siglas en inglés)	1 – 2 años	≥ 11 infecciones de vías respiratorias altas al año y/o ≥ 2 infecciones de vías respiratorias inferiores en el año pasado
	2 – 5 años	≥ 8 infecciones de vías respiratorias altas al año y/o ≥ 2 infecciones de vías respiratorias inferiores en el año pasado
	5 – 10 años	≥ 6 infecciones de vías respiratorias altas al año y/o ≥ 2 infecciones de vías respiratorias inferiores en el año pasado
	> 10 años	≥ 4 infecciones de vías respiratorias altas al año y/o ≥ 2 infecciones de vías respiratorias inferiores en el año pasado

Se menciona en la literatura que el elemento clave para el diagnóstico de estas enfermedades, que permite encontrar las posibles causas de la infección, es la anamnesis (13). La evaluación se dirige a la sospecha diagnóstica y al cuadro clínico que presenta el niño.

Tabla 3. Anamnesis indicada para pacientes pediátricos con infecciones respiratorias recurrentes/crónicas; adaptado de Butte J, Manish and Stiehm ER (32).

Rubro	Aspectos a considerar
Historia perinatal	PRENATAL: enfermedades maternas (infecciones, diabetes mellitus), comportamientos de riesgo, medicamentos prescritos, consumo de tabaco/alcohol, vacunación del embarazo. NACIMIENTO: semanas de gestación, peso y talla al nacer, enfermedades neonatales; requerimiento de cuidados intensivos, tiempo en que se cayó el cordón umbilical.
Crecimiento y desarrollo	CRECIMIENTO: Usualmente, niños con enfermedades crónicas o inmunodeficiencias tienden a encontrarse en percentiles bajos para su edad. DESARROLLO: Pacientes con retraso en el lenguaje se asocian con otitis media recurrente, así también, se pueden valorar algunas inmunodeficiencias sindrómicas con este rubro.
Inmunizaciones	Se evalúa que la cartilla esté completa y adecuada en tiempo/cantidad de dosis. Las vacunas de virus vivos atenuados son de particular importancia para RRI.
Medicamentos	Tratamientos médicos previos o actuales deben ser valorados. Tienen especial consideración los inmunosupresores.
Antecedentes familiares	Familia con antecedentes de enfermedad atópica, infecciones recurrentes, fallecimientos repentinos, enfermedades autoinmunes/inmunodeficiencias.
Antecedentes no patológicos	Factores medioambientales del entorno del niño (casa, guardería/escuela, entorno de los padres) se exploran para encontrar potenciales factores de riesgo: compañeros enfermos, alérgenos, mascotas, solventes, toxinas.
Padecimiento actual	
Edad de inicio	→ < 6 M: Ruptura prematura de membranas, infección congénita, infección por exposición al nacimiento, aspiración de meconio o secreciones. → 6 M – 2 a: Se asocian principalmente eventos virales, también se puede encontrar enfermedad atópica o crónica y EII. → 2 a – 6 a: Se asocia procesos virales, se puede encontrar enfermedad atópica o crónica y EII.
Sitio de infección	Vía respiratoria superior: infecciones más comunes, se valora recurrencia y cronicidad. Vía respiratoria inferior: neumonías recurrentes se asocian con enfermedades crónicas e inmunodeficiencias.
Aislamiento de microorganismos	Neumococo: repetidos cultivos con <i>S. pneumoniae</i> se asocian con inmunodeficiencia humoral. Pneumocystis jirovecii: se asocia a inmunodeficiencia de CD4, principalmente secundaria.

La selección de los estudios complementarios a realizar debe ir encaminada al diagnóstico que se tenga en mente; de manera inicial, se suelen pedir los siguientes análisis para observar un estado general del paciente: Biometría hemática con diferencial, Química sanguínea, Electrolitos séricos, Examen general de orina, Proteína C-reactiva (PCR) (32). Los estudios de imagen como radiografía y/o tomografía se realizan de forma subsecuente al diagnóstico presuntivo que presente el paciente. El manejo de la infección debe ir enfocada a tratar la complicación que presenta el paciente, brindar antibioticoterapia acorde al patógeno encontrado en estudios microbiológicos y encontrar la causa primaria que está originando el cuadro clínico.

INFECCIONES DE VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES COMPLICADAS

Las infecciones complicadas se consideran cuando un paciente con tratamiento sintomático o, en ocasiones antibiótico, tiene una evolución tórpida que lo lleva a cuadros clínicos de mayor severidad. En términos generales, se necesita un abordaje más amplio para aquellas IVRA que presenten datos de severidad, como: la evidencia de inflamación continua, necesidad de confinamiento o reposo por más de 1 semana, falla en la respuesta de antibióticos con requerimiento de hospitalización, persistencia de laboratorios con anomalías (leucocitosis, proteína C reactiva elevada), infección por un patógeno oportunista o la presencia de complicaciones inusuales (mastoiditis, abscesos) (32). Algunas de las complicaciones son las siguientes:

MASTOIDITIS

La mastoiditis aguda es una infección severa de las celdillas neumáticas de la apófisis mastoides que resulta como complicación de otitis media favorecida por factores extrínsecos como condiciones anatómicas del hueso temporal (alteración del *aditus ad antrum*), disbiosis de la flora bacteriana e incluso, defectos de la inmunidad (35).

A pesar que su incidencia ha disminuido por el uso de antibióticos y la aplicación de vacunas neumocócicas conjugadas (1.2 a 6.1 casos por cada 100,000 pacientes) (36), sigue siendo una enfermedad con alta morbilidad para la población infantil. El diagnóstico se considera que es principalmente clínico y se tienen criterios de sospecha que incluyen: fiebre, otalgia y/o irritabilidad en lactantes menores de 2 años, hipersensibilidad, eritema y edema retroauricular, así como modificaciones en la membrana timpánica coincidentes con un cuadro de otitis media (36). Sobre el uso de estudios de imagen, muchos autores consideran el uso de la tomografía axial computarizada como parte del abordaje diagnóstico para reconocer precozmente la posibilidad de complicaciones no evidenciadas clínicamente (abscesos intracraneales, laberintitis) así también para dar un adecuado tratamiento a la infección (35).

Dado que el microorganismo más comúnmente detectado es *Streptococcus pneumoniae*, seguido de *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus*, se considera como vía empírica de tratamiento de mastoiditis aguda a las cefalosporinas de tercera generación a dosis de 50-75mg/kg día por vía intramuscular o intravenosa ; no obstante, se recomienda que se brinde un antibiótico acorde a estudios microbiológicos para evitar la resistencia bacteriana (35). También como tratamiento, la mastoidectomía se realiza como primera línea o segundo paso después del inicio de la antibioticoterapia dado que, se considera que el tratamiento farmacológico por sí sólo podría no ser suficiente para disminuir la inflamación de la apófisis (36).

ABSCESOS CEREBRALES

Se define como una infección focal del sistema nervioso central que involucra al parénquima del cerebro (37); suele desarrollarse posterior a una evolución tórpida de un cuadro infeccioso de oído medio, senos paranasales, dientes o bien, secundario a trauma de cráneo, neurocirugías y, en algunos casos por inmunodeficiencias, ya sea primaria (agammaglobulinemia) o secundaria (asociada a una infección por VIH) (38).

Actualmente se considera una infección infrecuente, con una incidencia global de 0.3 a 1.8 casos por cada 100,000 habitantes por año (37). En el 40-50% de los casos, los patógenos llegan al cerebro por sitios de contigüidad generando una colección encapsulada de pus en el parénquima dentro de los primeros 14 días, posterior a un cuadro de cerebritis. La localización del absceso depende del origen de la infección primaria, por lo que, los sitios más frecuentes son el lóbulo frontal (secundario a una sinusitis etmoidal o frontal) y lóbulos temporales/parietales (asociado a cuadros de otitis media, mastoiditis y sinusitis esfenoidal) (38). Las características del cuadro clínico son variables porque dependen del sitio, número, tamaño del absceso, así como de los microorganismos responsables de la infección; los patógenos usualmente encontrados en cultivos por aspiración o especímenes recuperados por craniectomía son *Streptococcus spp* y *Staphylococcus spp*, ambos relacionados con cuadros infecciosos de vías respiratorias altas (37,38). La duración en días entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico suele ser de 7-11 días, donde el paciente pediátrico puede presentar fiebre, cefalea, vómito, convulsiones, hemiplejía, parálisis del nervio facial, así como alteraciones del nivel de conciencia que van desde la letargia hasta el coma (37).

Los estudios diagnósticos realizados de primera línea son la biometría hemática, proteína C reactiva y, en cuanto a imagen, la tomografía computarizada. Si bien no brindan información de certeza, pueden encaminar a un tratamiento, sobre todo en aquellos pacientes que lleguen con alteraciones neurológicas focales, convulsiones de nuevo inicio, estado de inmunocompromiso y un puntaje de escala de Glasgow menor a 10 (37).

La resonancia magnética es el “gold standard” para determinar la presencia de un absceso (38); la imagen característica es un centro necrótico con hipointensidad en T2 con realce de la cápsula periférica. El tratamiento dependerá del curso neurológico del paciente y del tamaño del absceso; los niños que presentan un tamaño menor a 2.5 cm, Glasgow >12 y una etiología diagnosticada, pueden ser tratados únicamente con fármacos durante 6-8 semanas sin necesidad de una escisión quirúrgica.

Se utilizan antibióticos bactericidas de amplio espectro (no bacteriolíticos) que son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, se suelen elegir empíricamente acorde a la infección primaria o, en caso de aislamiento, acorde al antibiograma (37). Este tipo de complicación requiere de continuo seguimiento y, en ocasiones, de terapia de rehabilitación para tratar la alteración focal del paciente.

¿POR QUÉ UN NIÑO ES MÁS SUSCEPTIBLE A ENFERMARSE? CAUSAS PRIMARIAS DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS

El sistema inmune es un conjunto de células, tejidos y moléculas que están encargadas de efectuar, dentro de sus funciones, una reacción coordinada para proteger al huésped de distintos patógenos y de lesiones tisulares, además de aquellos mecanismos inflamatorios derivados de un proceso bioquímico o metabólico sin control (39). Existen dos tipos de inmunidad que actúan ante un mismo estímulo, pero, generan una respuesta diferente. La inmunidad innata se caracteriza por ser la primera línea de respuesta ante antígenos externos, es inespecífica y actúa mediante barreras físicas y mecanismos de inflamación que permiten el reclutamiento de fagocitos los cuales favorecen la ingestión y destrucción de microorganismos y células dañadas (39).

Por otro lado, la inmunidad adaptativa es una reacción inmune específica que inicia a partir de la presentación y reconocimiento de antígenos, los cuales desencadenan la activación de linfocitos B y T. Las primeras células están encargadas de generar un anticuerpo específico para el antígeno presentado y, por otro lado, los linfocitos T se encargan de liberar citoquinas que favorecen la destrucción de células dañadas y el microorganismo patógeno (39). Se menciona que el desarrollo completo de la inmunidad es a partir de los 10 -12 años (40), donde la actividad mediada por las células es casi equivalente al adulto; al nacer y durante los primeros meses de vida, la protección inmunológica está mediada por el sistema innato y los anticuerpos maternos (IgG), los cuales generan respuestas inflamatorias, pero poco específicas.

Tabla 4. Tipos de inmunidad, tomado de Manual Inmunología MIR.

	INNATA		ADAPTATIVA
Características	Especificidad	No	Si
	Diversidad	Limitada; codificada por la línea germinal.	Amplia; los receptores son producidos por recombinación de segmentos génicos.
	Latencia	Minutos	Días
	Memoria	No	Sí
Componentes	Respuesta	Primaria	Secundaria
	Barreras físicas/químicas	Piel, mucosas, enzimas antimicrobianas.	Linfocitos y anticuerpos
	Elementos humorales	Lisozimas, complemento, interferones, proteínas de fase aguda, citocinas.	Inmunoglobulinas, interleucinas, citocinas.
	Células	Fagocitos (macrófagos, monocitos, PMN), células NK, CPA	Linfocitos B y T, CPA
	Receptores	RPP, TLR (Toll-like receptor)	Linfocito B: Ig de superficie

Para que el lactante madure y genere memoria de antígenos, su respuesta inmune adaptativa está encaminada hacia reacciones mediadas por linfocitos Treg y T_H2 - colaboran en la producción de anticuerpos con linfocitos B - en lugar de T_H1 - propician la activación celular mediada por linfocitos T - lo que permite desarrollar tolerancia hacia antígenos propios y ajenos, pero aumenta la susceptibilidad a infecciones víricas (41). La mayoría de los niños que presentan infecciones de repetición suelen relacionarse con mayor exposición a agentes biológicos, alergia, padecer enfermedades crónicas (incluyendo malformaciones anatómicas) y, en menor proporción, inmunodeficiencias (32).

EXPOSICIÓN A AGENTES BIOLÓGICOS

Para el desarrollo de las infecciones respiratorias, sobre todo del tracto superior, se tiene que tomar en cuenta que el epitelio respiratorio cuenta con un microbioma complejo (42), cuya interacción influye en la presentación y severidad de la infección respiratoria (43). En los últimos años, se observó que, en el tracto respiratorio, se interrelacionan varias condiciones externas, fisicoquímicas (pH, humedad, temperatura) e inmunológicas (mucus, péptidos antimicrobianos, citoquinas, anticuerpos) que permiten el desarrollo de un microbiota particular en dicha región anatómica (44).

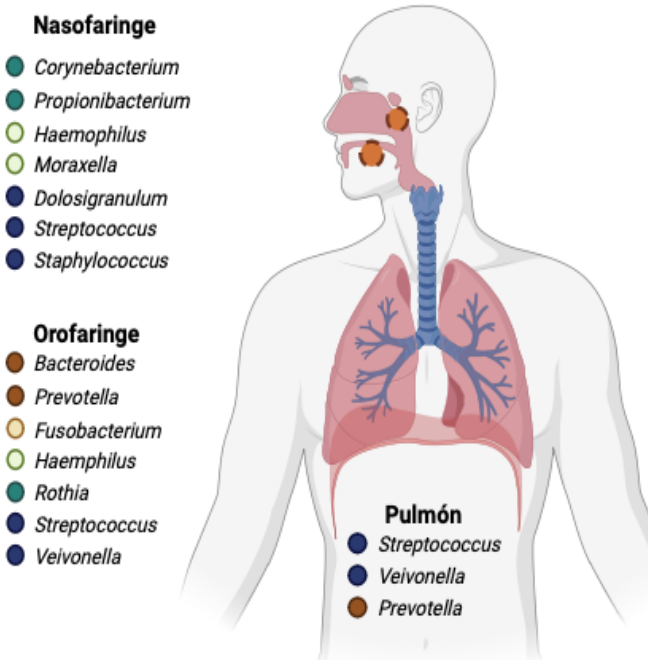


Figura 5. Distribución bacteriana del microbioma respiratorio sano. La nasofaringe y orofaringe corresponden a las áreas anatómicas con mayor acumulación de bacterias. Ilustración creada con BioRender.com

En términos de composición bacteriana se ha reportado que, en el epitelio respiratorio, el phylum más abundante (Firmicutes, Actinobacterias, Bacteroidetes, Proteobacterias y Fusobacterias) son compartidos con otras áreas anatómicas (44) (Figura 5).

Más específicamente, se han encontrado en individuos sanos, bacterias del género *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, *Moraxella*, *Streptococcus*, *Haemophilus* o *Prevotella*; por lo que se considera que esta colonización inicia desde el

momento del nacimiento, cuando el recién nacido se ve expuesto a bacterias propias del canal de parto o la piel de la madre (42,45).

Con el paso del tiempo, la microbiota inicial del recién nacido, así como la continua interacción con el medio ambiente, determinan la resistencia de colonización y la fisiología respiratoria del huésped (44); en recién nacidos sanos, la colonización con bacterias como *Corynebacterium* o *Dolosigranulum* se ha visto asociada con menor prevalencia de infecciones respiratorias, en contraste de niños con microbiota predominante de *Haemophilus*, *Neisseria* o *Streptococcus*, donde el microbioma resulta menos estable y lo hace predisponente a infecciones recurrentes y asma (44,46).

En un niño sano, los principales agentes etiológicos de los múltiples episodios respiratorios sintomáticos en la primera infancia son los virus; se han reconocido como los principales causantes al *Rinovirus humano* (HRV), *Virus sincitial respiratorio* (RSV en inglés), *Influenza*, *Parainfluenza* (PIV) y *Adenovirus* (AdV) (47). Este tipo de infecciones suelen remitir en 6-8 días, sin requerimiento de antibiótico, sin afectación en su crecimiento (relación peso/talla) y con mínimo ausentismo escolar (32).

Sin embargo, se ha visto en estudios recientes realizados en ratones que las interacciones entre virus y bacterias pueden impactar en el funcionamiento de estos microorganismos, lo cual pretende explicar los casos de complicaciones por coinfección bacteriana. Por ejemplo, un estudio observó que el virus de Influenza tipo A (IAV) se une directamente a *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*, lo cual conduce a una mayor adherencia bacteriana a las células epiteliales y una mayor captación de macrófagos. Asimismo, esta interacción también promueve la translocación bacteriana en el oído medio, lo cual resulta en una alta morbilidad en los roedores, a comparación de aquellos que sólo tienen un patógeno (43).

Con los datos anteriores, se sugiere entonces que las múltiples infecciones respiratorias que se suscitan en la infancia son producto no sólo de la presencia de un patógeno en específico, sino de la regulación de las respuestas inmunológicas, así como las interacciones microbiológicas entre virus, bacterias patógenas y bacterias oportunistas presentes en el tracto respiratorio (43).

ENFERMEDAD ALÉRGICA

Por otro lado, se observa que un 30% de los casos de infecciones respiratorias del tracto superior, principalmente rinitis, otitis media y sinusitis, tienen una asociación con atopia (16,32). En los últimos años, se ha observado un incremento de enfermedades alérgicas en la población infantil, donde los niños suelen cursar con sintomatología variada en una secuencia temporal denominada “marcha atópica”. Esta describe la historia clínica de estas patologías desde su inicio en etapas tempranas con dermatitis atópica o alergia alimentaria hasta el desarrollo de asma bronquial y rinitis alérgica, las cuales incluso pueden persistir hasta la etapa adulta (48)(Figura 6).

La etiopatogenia es multifactorial, dado que intervienen tanto factores genéticos como ambientales que conducen a una desregulación del sistema inmunitario (49). Para el año 2023, la European Association of Allergy and Immunology (EAAI) publicó una nueva nomenclatura de las enfermedades alérgicas donde se describen siete subtipos divididos por su mecanismo fisiopatológico y las células o citoquinas presentes en su desarrollo; los tipos de hipersensibilidad mayormente relacionadas con las enfermedades presentes en la marcha atópica son el tipo I, que es mediada por IgE y el tipo V, causada por una disfunción epitelial (50).

La hipersensibilidad tipo I, también conocido como alergia, es una reacción que surge como consecuencia de la activación de linfocitos T_H2 en respuesta a antígenos proteicos (alérgenos) (39); esta involucra enfermedades como rinitis alérgica, rinoconjuntivitis alérgica, urticaria/angioedema, alergia alimentaria y alergia a algunos medicamentos como las penicilinas. Cuando el epitelio se ve expuesto a uno de estos componentes, las células liberan las alarminas (IL-25, IL-33) que activan a las células dendríticas inmaduras (DC) y a las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2), las cuales inician la fase de sensibilización. Las DC migran a los nódulos linfáticos y presentan el alérgeno a las células T vírgenes las cuales se diferencian en linfocitos T_H2 alérgeno-específicos; estos generan niveles altos de citoquinas IL-4 e IL-13 que inducen el cambio de isotipo de inmunoglobulina en los linfocitos B y la producción de IgE específica por las células plasmáticas (49,51).

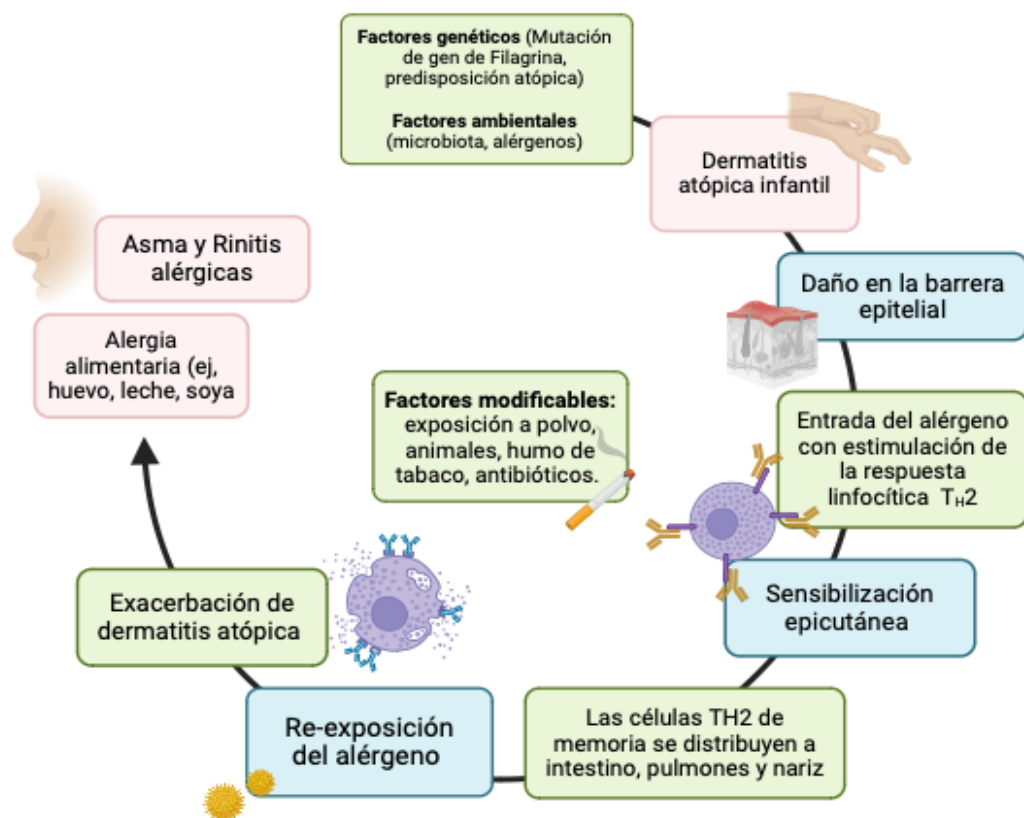


Figura 6. Curso general de la marcha atópica y la secuencia temporal de los principales factores implicados. Tomado de Tsuge et al (49). Ilustración creada con BioRender.com

Una vez que se ha instaurado esta fase, en una segunda exposición al mismo alérgeno, el sistema inmune actúa de forma inmediata a través de una degranulación de mediadores de inflamación como histamina, leucotrienos y prostaglandinas de mastocitos y basófilos, lo cual induce una inflamación aguda local en el sitio donde se encuentran estas células (51).

Por otro lado, la hipersensibilidad tipo V, recientemente mencionada en la actualización, hace referencia a un proceso inflamatorio crónico causado por una alteración de la barrera epitelial mediada por la activación de IL-13, derivada de los linfocitos Th2 e ILC2, que generan una ruptura en las uniones epiteliales. La continua exposición a factores medioambientales (químicos, alérgenos, entre otros) lesiona las células epiteliales liberando alarminas como IL-25 e IL-33, que inducen una respuesta inflamatoria persistente que, al paso del tiempo, afecta el microbioma y genera una disfunción inmunitaria (50).

Las patologías que se han visto relacionadas con este mecanismo fisiopatológico son la rinosinusitis crónica, enfermedad celíaca, rinitis y asma alérgicas (50); enfermedades que pueden actuar como un factor agravante de las infecciones agudas. Por ejemplo, en los niños que cursan otitis media, los mastocitos y eosinófilos pueden causar reacciones alérgicas en la mucosa aumentando el riesgo de una otitis media con derrame purulento (49).

Por otro lado, reciente evidencia muestra que las infecciones virales pueden generar un efecto sinérgico o agregado a la respuesta de hipersensibilidad tipo I, lo que puede resultar en exacerbación de la enfermedad alérgica o complicaciones posteriores. El virus daña la barrera epitelial, ya susceptible por la sensibilización de alérgenos, generando la producción de interleucinas pro- T_H2 , IL-25 e IL-33, las cuales activan a las ICL2, células dendríticas y linfocitos T_H2 , que a su vez producen citoquinas como IL-5, IL-4 e IL-13, mediadoras de la respuesta atópica (Figura 7) (52).

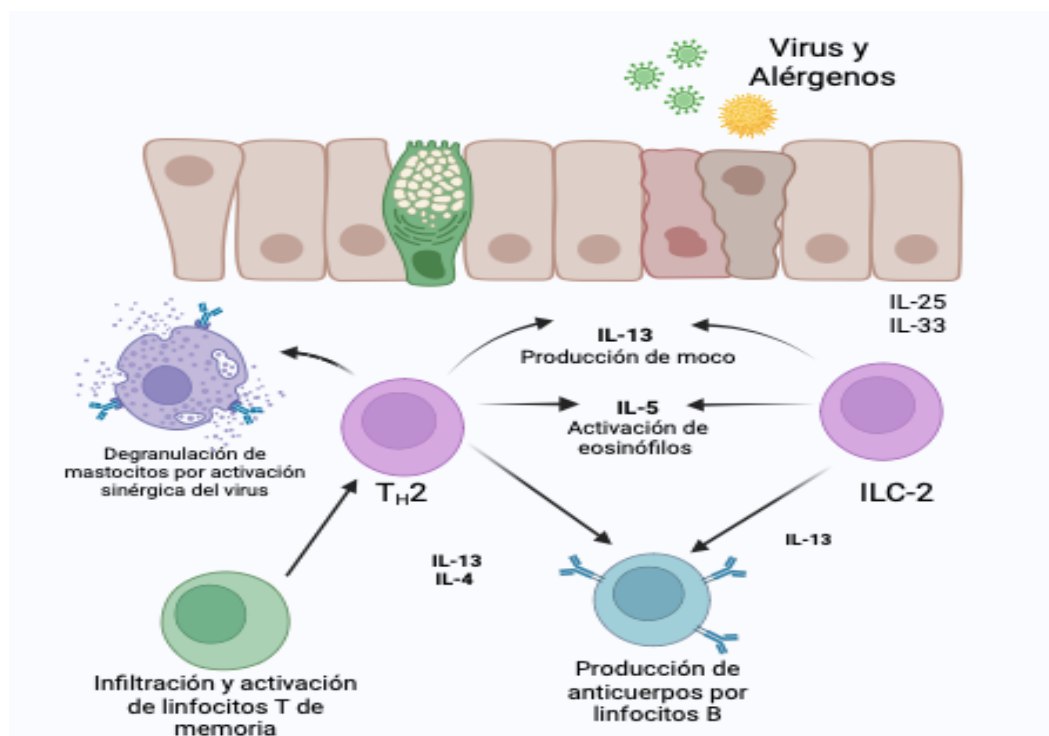


Figura 7. Representación general de los efectos sinérgicos de la exposición a alérgenos y la infección vírica que favorecen la inflamación por T_H2 y la mediada por IgE. Modificado de Edwards et al (52). Ilustración creada con BioRender.com

ENFERMEDAD CRÓNICA

Se estima que un 10% de los niños con RRI presentan, como causa etiológica, una enfermedad crónica subyacente que por las características intrínsecas en su fisiopatología facilitan la presencia de complicaciones infecciosas (Tabla 5) (32).

Tabla 5. Enfermedades crónicas que predisponen a RRI acorde al mecanismo fisiopatológico de base modificado de Butte J, Manish and Stiehm ER (32).

Mecanismo fisiopatológico	Ejemplos de enfermedades crónicas
Falla en barrera física	Fístula en piel o seno paranasal, labio paladar hendido, defectos estructurales dentro del cráneo que involucran la cavidad nasal.
Inadecuada eliminación de secreciones	Hipotonía, trastornos de la deglución, enfermedad de reflujo gastroesofágico, disfunción ciliar, Fibrosis quística
Obstrucción	Disfunción de la Tuba de Eustaquio, hipertrofia de adenoides/amígdalas.
Cuerpo extraño	Presencia de cuerpos extraños en nariz, oído o vía aérea introducidos de forma no iatrogénica.
Cardiopatías*	Inmunodeficiencias sindrómicas (Deleción 22q11, Trisomía 21). En niños con cardiopatías, las infecciones se asocian a factores intrínsecos de la enfermedad como lesión pulmonar por hiper/hipoperfusión, alteraciones en la composición del surfactante y diferencias en la resistencia de la vía aérea inferior.
Inmunodeficiencias secundarias **	Se incluyen patologías de causa infecciosa (VIH-SIDA), causa iatrogénica por fármacos inmunosupresores (corticoides, inhibidores de calcineurina- ej. ciclofosfamida, citotóxicos- ej. Metotrexato); fármacos anticuerpos monoclonales; causa de asplenia anatómica, causa nutricional-metabólica (desnutrición grave, síndrome nefrótico, diabetes mellitus, insuficiencia renal/hepática)

* Las complicaciones asociadas a cardiopatías se enuncian en Simonato *et al* (53,54)

** Las inmunodeficiencias secundarias son otro subgrupo de enfermedades a considerar en la presentación de infecciones de repetición o potencialmente complicables. Se incluye un amplio espectro de patologías englobadas por la causa etiológica que la desencadena, obtenido de Manrique De Lara y Díez Vázquez (55).

INMUNODEFICIENCIAS

Finalmente, una de las sospechas diagnósticas cuando el paciente pediátrico presenta cuadros de infecciones recurrentes, graves o causadas por microorganismos poco habituales son las inmunodeficiencias primarias (6). La European Society for Immunodeficiency menciona que la presencia de infecciones respiratorias recurrentes en los primeros años de vida es criterio de una probable inmunodeficiencia debido a que las enfermedades sinopulmonares como sinusitis, otitis media y neumonía ocurren en más del 60% de los casos de defectos de tipo humoral (56).

Para favorecer la detección oportuna y el tratamiento de estas enfermedades, la Jeffrey Model Foundation, una asociación civil estadounidense fundada en 1987, publicó los 10 signos de alarma de las inmunodeficiencias primarias a fin de alertar a padres y médicos de primer contacto sobre la prevalencia de estas patologías (57). Los criterios se han ido actualizando con el paso del tiempo, gracias a los continuos avances de la investigación, lo que ha permitido establecer criterios globales que puedan utilizarse alrededor del mundo como guía diagnóstica.

Tabla 6. 10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency for Physicians. JMF, 2023. La presencia de 2 o más signos enunciados da pauta de que el niño puede presentar una inmunodeficiencia primaria

10 signos de las inmuno-deficiencias primarias (JMF)	1	>4 otitis media en un año
	2	>2 sinusitis graves en un año
	3	>2 neumonías en un año
	4	>2 meses de tratamiento antibiótico poco efectivo
	5	Retraso en el crecimiento en relación peso/talla
	6	Abscesos profundos y recurrentes en la piel o en órganos internos
	7	Persistencia de candidiasis u otra infección fúngica en la piel o en otros sitios anatómicos
	8	Necesidad de antibióticos intravenosos para tratar una infección
	9	>2 infecciones profundas, incluida la septicemia
	10	Historia familiar de paciente con inmunodeficiencia

ERRORES INNATOS DE LA INMUNIDAD

Las inmunodeficiencias, en términos generales, son un grupo de enfermedades que se caracterizan por alteraciones cuantitativas y/o funcionales de los elementos que componen la respuesta innata y adaptativa (58). Se definen como primarias, o actualmente descritas como errores innatos de la inmunidad (EII) cuando son causadas por daño en la línea germinal de genes individuales; presentándose clínicamente como un aumento en la susceptibilidad a infecciones, autoinmunidad, enfermedades inflamatorias, alergia, insuficiencia de la médula ósea y/o malignidad (59).

Se menciona que aproximadamente el 10% de los pacientes con infecciones recurrentes tienen una inmunodeficiencia en uno o más de los componentes del sistema inmune (32). En Europa y Estados Unidos, la prevalencia de los EII se estima de 1 entre cada 1200 a 2000 personas, por lo que se considera más frecuente que enfermedades como fibrosis quística o esclerosis múltiple (60). La implementación de tamizaje neonatal para inmunodeficiencias de linfocitos

T/B o agammaglobulinemia en estos países es lo que ha permitido establecer un perfil epidemiológico significativo.

Desde 1970, la International Union of Immunological Societies (IUIS), ha estudiado y actualizado las causas genéticas de las inmunodeficiencias a fin de que comunidades científicas y centros de salud puedan diagnosticar y estudiar estas enfermedades (59). Para el año 2022, se han registrado más de 300 errores innatos de la inmunidad de origen monogénico, los cuales se clasifican acorde al fenotipo clínico e inmunológico característicos (60)(Tabla 7).

Tabla 7. Clasificación de los errores innatos de la inmunidad acorde a la IUIS (2022)

- 1. Inmunodeficiencias combinadas**
- 2. Síndromes relacionados**
- 3. Deficiencias de anticuerpos**
- 4. Disregulación inmune**
- 5. Defectos congénitos de fagocitos**
- 6. Defectos en la inmunidad innata**
- 7. Desórdenes autoinflamatorios**
- 8. Defectos en el complemento**
- 9. Fenocopias**
- 10. Defectos medulares**

DEFECTOS DE TIPO HUMORAL

La deficiencia de anticuerpos es el grupo más frecuente de los EII, constituyendo más del 50% de los casos registrados, acorde a datos de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (60). La respuesta inmunitaria humoral está mediada por el linfocito B, quien tiene la cualidad única de generar anticuerpos antígeno-específicos que contribuyen a la respuesta individualizada, específica y dirigida al patógeno encontrado (61). Este proceso inicia cuando el linfocito inmaduro, presente en órganos linfoides secundarios, interactúa con un antígeno comenzando su maduración mediante la recombinación de segmentos de ADN para generar anticuerpos específicos. La respuesta aguda es producida primordialmente por IgM, la cual es corta y rápida, siendo la primera en detectarse durante una infección posteriormente, se genera una respuesta secundaria liderada por linfocitos B de memoria y células T, lo que permite el desarrollo de anticuerpos de alta afinidad como IgA, IgG e IgE (61)(Figura 8).

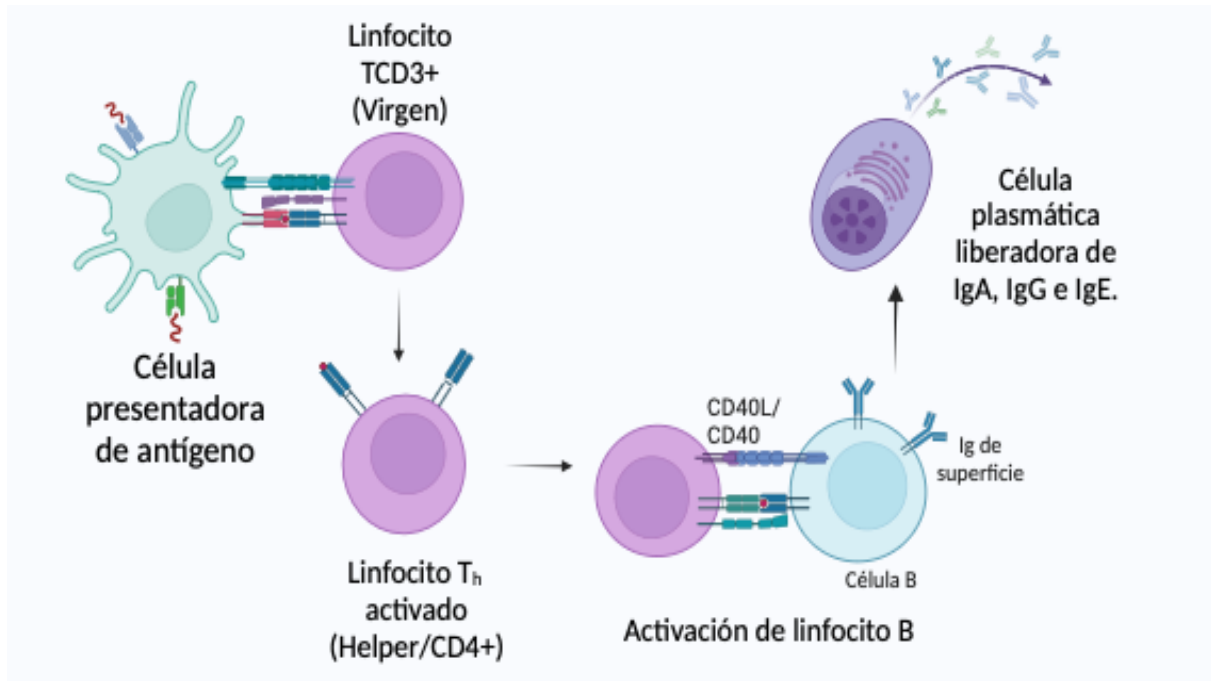


Figura 8. Respuesta de anticuerpos antígeno T-dependiente primaria. La mayoría de los linfocitos B (CD19/CD20) requieren de la colaboración de los linfocitos T helper para su activación y diferenciación. Posterior a la presentación y reconocimiento de antígeno por parte de la célula T, este lo presenta al linfocito B, llevando a cabo una interacción entre receptores CD40L (T) y CD40 (B), lo cual, induce el cambio de isotipos de IgM a IgA, IgG e IgE. Adaptado de Abbas, Inmunología 2014. Ilustración creada con BioRender.com

El espectro clínico e inmunológico de los defectos de anticuerpos es amplio dado que abarca desde la ausencia total de linfocitos B, hasta la deficiencia selectiva de una clase o subclase de anticuerpos en plasma. Este tipo de defectos desencadenan una susceptibilidad a infecciones en vías respiratorias recurrentes o complicadas causadas por bacterias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, las cuales suelen generar cuadros clínicos de otitis media, sinusitis e incluso neumonía (62).

CLASIFICACIÓN DE INMUNODEFICIENCIAS HUMORALES

Acorde a la International Union of Immunological Societies, se han encontrado más de 35 patologías relacionadas con algún defecto en la inmunidad humoral, éstas se agrupan en cuatro categorías acorde al diagnóstico inmunológico que presentan: 1) Reducción severa de todos los isotipos de inmunoglobulinas séricas con una depleción o disminución de linfocitos B (Agammaglobulinemia), 2) Reducción severa de al menos dos isotipos de inmunoglobulinas con un número normal o bajo de linfocitos B (Fenotipo IDCV), 3) Reducción severa de niveles séricos de IgG e IgA con elevación de IgM y linfocitos B en niveles normales (Hiper IgM), 4) Deficiencias funcionales con linfocitos B normales (59,63). A continuación, se enuncian las principales inmunodeficiencias humorales encontradas en la población pediátrica:

AGAMMAGLOBULINEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X (SÍNDROME DE BRUTON/XLA)

Es un error innato de la inmunidad que, como dice su nombre, se produce por las variantes patogénicas del gen *BTK* (Bruton Tyrosine Kinase), localizado en el brazo largo del cromosoma X. Este gen forma parte de la familia de tirosin-quinasas no receptoras las cuales son moléculas transductoras de señales; se expresa en todas las etapas del desarrollo de las células B, teniendo una función particular de promover las células pro-B a pre-B (63,64).

Por lo tanto, al presentarse una mutación o haploinsuficiencia del *BTK*, se observa una marcada disminución de los linfocitos B en tejidos y sangre, una falla en la generación de células plasmáticas y un severo descenso en los niveles séricos de los distintos isotipos de inmunoglobulinas con defectos en las respuestas antigénicas (64).

Si bien este síndrome es poco común, observándose 1: 379,000 recién nacidos vivos en Estados Unidos (64), se considera la inmunodeficiencia humoral prototipo en la población infantil por las manifestaciones clínicas que presenta. Las infecciones respiratorias recurrentes producidas por bacterias como *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae* como son otitis media recurrentes, neumonías y/o sinusitis, se pueden considerar como el principal síntoma de sospecha para la agammaglobulinemia. Infecciones virales por *enterococcus* también son predominantes y, si se manifiesta como encefalitis, tiene un pronóstico malo para la vida, a pesar del tratamiento de reemplazo con inmunoglobulina G (65).

Para realizar el diagnóstico confirmatorio de XLA, se requieren cumplir con varios criterios de sospecha, aunado a distintos análisis que definan la causa etiológica. Se contemplan los siguientes: Inicio de infecciones bacterianas recurrentes en los primeros 5 años de vida; Disminución de niveles séricos de inmunoglobulinas en más de 2 desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad; Presencia de <2% de linfocitos B (CD19 +); Historial de un familiar masculino de la línea materna que también tenga agammaglobulinemia y prueba diagnóstica con defecto en el gen *BTK* (64).

INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE (IDCV)

Es un desorden inmunológico de causa genética heterogénea caracterizado por la incapacidad de los linfocitos B para diferenciarse en células plasmáticas productoras de los isotipos de inmunoglobulinas; por tanto, el paciente presenta inmunoglobulinas IgG disminuidas, en combinación con niveles séricos de IgA y/o IgM bajos (al menos 2 desviaciones estándar del considerado para la edad) y

niveles normales o reducidos de células B en ausencia de afectación en los linfocitos T (63,66).

Los síntomas suelen aparecer posterior a los 8 años, teniendo un pico de diagnóstico entre los 20 a 30 años de edad. Los cuadros clínicos mayormente asociados a esta inmunodeficiencia en la edad pediátrica son otitis media recurrente, rinosinusitis y bronquiectasias, ésta última es un defecto estructural ocasionado por infecciones crónicas. Otras enfermedades que también se consideran en la sospecha diagnóstica son la enfermedad alérgica e infecciones gastrointestinales por *Giardia lamblia* o *Clostridium difficile* (66).

El diagnóstico se establece por una historia clínica con múltiples infecciones sinopulmonares, diarrea crónica y/o síndromes de malabsorción;. Otra enfermedad que también está asociada a la IDCV es la autoinmunidad, se estima que un 25-33% de los pacientes pueden cursar con síndrome de Evans, que es un cuadro donde se asocian anemia hemolítica y trombocitopenia idiopática (66). Por las múltiples manifestaciones, llegar al diagnóstico confirmatorio tiene un grado de dificultad dado que la hipogammaglobulinemia se observa en otras inmunodeficiencias primarias, sobretodo en niños menores de 6 años, por lo cual, se requieren varios estudios para brindar un diagnóstico definitivo (63).

SÍNDROME HIPER IgM

Se define como un grupo de enfermedades caracterizadas por un defecto en la recombinación genética durante la maduración del linfocito B, resultando en un niveles elevados de IgM sérica asociados a una deficiencia marcada de niveles de IgA e IgG con disfunción de anticuerpos (63). El linfocito inmaduro expresa en su superficie la IgM ; cuando éste entra en contacto con un antígeno presentado por un linfocito T CD4 +, se une el CD40L con su receptor en la célula B, lo cual induce una recombinación de ADN que cambia la cadena pesada de la inmunoglobulina por otros isotipos de propiedades distintas, permitiendo que se produzcan otros anticuerpos distintos de la IgM (67).

En este síndrome, la mutación CD40L afecta la interacción del linfocito cooperador (CD4 +) con otras células que expresan CD40 – entre ellas los linfocitos B- lo cual resulta en una inmunodeficiencia de predominio humoral (68). El cuadro clínico de la deficiencia de CD40L, que es la forma más común del síndrome hiper IgM presentan infecciones respiratorias de recurrencia, siendo las principales otitis media, rinosinusitis y neumonía, causados por bacterias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Un tercio de los pacientes pueden presentar diarrea crónica, principalmente por *Cryptosporidium parvum*, el cual puede aumentar el riesgo de una patología en vías biliares. Algunos virus como el Citomegalovirus (CMV) también se ha visto asociado con mayor frecuencia en casos de síndrome Hiper IgM (68).

El diagnóstico usualmente se diagnostica con parámetros inmunológicos, los cuales son: reducción de niveles séricos de IgA, IgM e IgE con niveles normales de IgM, falla en la respuesta de anticuerpos contra polisacáridos y un número normal de linfocitos B. La confirmación diagnóstica recae en la demostración de la mutación genética asociada con el síndrome (68).

DEFICIENCIA SELECTIVA DE IgA

Esta inmunodeficiencia es definida como una deficiencia específica de inmunoglobulina A después de los 4 años, posterior a haber descartado otras causas de hipogammaglobulinemia (63). La IgA, es su forma dimérica, se encuentra en saliva, calostro, lágrimas y en secreciones de la mucosa respiratoria y genitourinaria; se encarga primordialmente de la homeostasis entre el huésped y la microbiota comensal, neutralizando toxinas y previniendo los crecimientos patógenos. Hasta el momento, no se conoce una causa molecular específica que explique la ausencia de este anticuerpo en específico pero, con base en estudios animales, se han asociado falta de los efectos de citoquinas como IL-4 o IL-6 en las células B que favorezcan la diferenciación en células plasmáticas productoras de IgA (69).

Aunque no se presentan en todos los individuos, los niños con esta deficiencia suelen acudir a atención médica porque presentan afecciones como infecciones respiratorias recurrentes (rinofaringitis, sinusitis y neumonías causadas por bacterias encapsuladas), infecciones gastrointestinales por giardiasis, enfermedades alérgicas y/o enfermedades autoinflamatorias, principalmente asociadas al intestino (Crohn/ CUCI). El diagnóstico se realiza posterior a los cuatro años de edad, encontrando dos cuadros clínicos: inmunodeficiencia severa, cuando el paciente presenta niveles séricos de IgA < 7 mg/dL, e inmunodeficiencia parcial, si los niveles de IgA son mayores a 7 mg/dL pero, se encuentran al menos 2 desviaciones estándar por debajo del límite normal para su edad (69).

DEFICIENCIA SELECTIVA DE SUBCLASES DE IgG

Se define como una inmunodeficiencia clínica y genéticamente heterogénea donde se observa una expresión anormal de más de una subclase cuando los pacientes tienen una combinación de infecciones respiratorias altas recurrentes, enfermedad alérgica, niveles séricos normales de inmunoglobulinas y una respuesta de anticuerpos adecuada (70).

Las subclases de inmunoglobulina G (IgG₁, IgG₂, IgG₃ e IgG₄) son determinadas por cambios de aminoácidos en sus cadenas pesadas, lo cual les confiere características específicas en su funcionamiento como mayor capacidad para fijar el complemento o un aumento en el paso placentario (67); el mecanismo patogénico por el cual se presenta un descenso de estas inmunoglobulinas continúa incierto pero, se han reportado casos donde existen delecciones en genes diversos o por errores de transcripción en cadenas reguladoras 5' (71).

Para el diagnóstico de esta inmunodeficiencia, se toman en cuenta patrones clínicamente relevantes con base a la respuesta de anticuerpos contra polisacáridos: la deficiencia de IgG1- que es la más abundante en plasma- se observa como una hipogammaglobulinemia asociada a una respuesta deficiente a polisacáridos (71).

En el caso de IgG2, se han asociado respuestas restringidas contra antígenos polisacáridos y en la deficiencia por IgG3, se ha visto que las respuestas inmunes contra *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes* y el VSR están disminuidas (70). La deficiencia de IgG4 es poco común porque es el isotipo G menos abundante en el plasma, si se presenta suele ser una deficiencia aislada.

HIPOGAMMAGLOBULINEMIA TRANSITORIA DE LA INFANCIA

Es un tipo de inmunodeficiencia humoral que anteriormente se consideraba una prolongación del punto más bajo de producción de inmunoglobulinas, cuando la IgG materna transplacentaria terminaba su vida media y lactante comenzaba su producción de los isotipos propios de inmunoglobulinas (Anexo 5); sin embargo, autores más recientes la han definido como niveles bajos de IgG con presencia o ausencia de niveles bajos de IgA e IgM con normalización de los niveles séricos de IgG con el paso del tiempo (72).

El espectro clínico es variado y se pueden identificar tres principales cuadros: asintomáticos, donde el diagnóstico se lleva a cabo por una evaluación inmunológica por otros motivos; pacientes con infecciones respiratorias altas recurrentes como son rinofaringitis, otitis media y bronquitis; así también niños con enfermedad atópica o intolerancia alimentaria que presentan IRA's de repetición. El diagnóstico se realiza de forma retrospectiva, mediante una historia clínica dirigida y un esquema de estudios para análisis de inmunidad humoral para descartar otros tipos de defectos en la producción de anticuerpos (72).

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

El diagnóstico de estas patologías se realiza mediante un cribado de estudios que parten de una historia clínica detallada donde se incluyan datos de antecedentes familiares de EII, consanguinidad, miembros de la familia que hayan fallecido a una edad temprana (62) así como la presencia de infecciones recurrentes que hayan tenido algún criterio de complicación sugestivo de inmunodeficiencias (Tabla 8) (58). El tamizaje se acompaña de un examen físico donde se observen, con especial énfasis, afectaciones como rasgos faciales (nariz, orejas, labios, ojos) en sospecha de algún síndrome dismórfico, falla de medro y secuelas de infecciones previas (62).

Tabla 8. Características sugestivas de inmunodeficiencias primarias humores acorde al tipo de infección. Modificado de Barreto et al (58)

Otitis media	Sinusitis	Neumonía
Inicio temprano (<3-4 meses de edad)	Infecciones de repetición: > 2 sinusitis al año	Infecciones recurrentes del tracto superior
Infecciones de repetición: >4 otitis al año en menores de 5 años, >2 otitis al año en mayores de 5 años	Requerimiento de tratamiento quirúrgico o múltiples tratamientos antibióticos	Requerimiento de hospitalización o tratamiento antibiótico intravenoso
Recurrencia a pesar de tratamiento antibiótico o colocación de tubo	Asociación con asma persistente	Asociación con fiebre persistente, rash cutáneo.
Complicaciones: mastoiditis		Neumonía bilateral, necrotizante o intersticial

Los estudios complementarios de las inmunodeficiencias humores suelen encaminarse a identificar la ausencia o deficiencia de alguno de los componentes humores en el paciente. El hemograma, o también denominado biometría hemática, se considera un estudio de aproximación inicial para las inmunodeficiencias.

Su análisis seriado permite determinar si existe linfopenia (< 2000 células/mm³ para los casos de lactantes < 6 meses) y si ésta es persistente en el tiempo; sin embargo, para esta valoración se tiene que contemplar dos factores: primero, las cifras normales para la edad (Tabla 9) y, en segunda instancia, que los datos diferenciales de la biometría corresponden a una alteración de los linfocitos T, dado que estos circulan en plasma en concentraciones de 50-70% (73).

Para la cuantificación de inmunoglobulinas, los valores se interpretan acorde a la edad del paciente y el contexto clínico en el que se encuentra. Hay que tomar en cuenta que entre los 4-6 meses, los niveles IgG se encuentran sesgados por el paso transplacentario de esta inmunoglobulina y que existe una deficiencia de IgA de manera fisiológica en los lactantes, dado que la glucoproteína no cruza la placenta y los niveles séricos suelen ser detectables a partir de los 2 años, gracias a la leche materna y la expresión de la IgA en secreciones y mucosa del menor (61).

Tabla 9. Concentraciones séricas de inmunoglobulinas y linfocitos totales (LT) establecidos con intervalos de confianza al 95%. Obtenido de Manual Harriet Lane para Pediatría (74).

Edad	IgG (mg/dL)	IgM (mg/dL)	IgA (mg/dL)	IgE (UI/dL)	LT
Término	636-1,603	6,3-25	1.4-3.6	0.04-1.28	2,200-6900
3 meses	176-581	24-89	4.6-43	0.18-3.76	3900-11,000
6 meses	215-704	35-102	8.1-68	0.44-16.3	4,000-9,000
9 meses	217-904	34-126	11-90	0.76-7.31	4,000-9,000
12 meses	294-1,069	21-149	16-84	0.76-7.31	3,100-8,900
2 años	424-1051	48-168	14-123	0.31-29.5	2,300-5600
6 años	633-1280	48-207	33-202	1.31-161.3	1,300-4,300
12 años	608-1572	52-242	45-236	0.98-195.2	1,300-4,300
Adulto	639-1,349	56-352	70-132	1.53-114	1,100-2,600

La medición de las subclases de inmunoglobulina G se ha implementado en guías y protocolos de pacientes, a partir de los 4 años, que presenten infecciones respiratorias altas recurrentes, enfermedades con afectación al pulmón y en casos donde se tenga alta sospecha de inmunodeficiencia primaria. Si bien se busca que sea parte del análisis inmunológico humoral, normalmente se utiliza como un estudio de segunda línea; las concentraciones de las subclases se miden usando enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA) o métodos automatizados como la nefelometría. Este estudio tiene entre sus objetivos, monitorizar a los pacientes que cursan con inmunodeficiencia transitoria del infante, diagnosticar deficiencias de subclases aisladas y ser un elemento de apoyo en la toma de decisiones (70).

Otro aspecto que se estudia para la inmunidad humoral son las respuestas de títulos de vacunas, las cuales permiten valorar la capacidad del paciente para formar anticuerpos. Se toma en cuenta de forma específica, las respuestas contra polisacáridos porque estimulan una respuesta inmunitaria primaria antígeno independiente de células T, por lo cual el linfocito B es el encargado de fomentar la producción de anticuerpos específicos contra estas estructuras poliméricas que suelen ser resistentes a la degradación metabólica (67).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) sugiere realizar un ensayo inmunoenzimático con base en los serotipos incluidos en la vacuna 23-valente contra *Streptococcus pneumoniae*; se hace una evaluación pre-vacunación y post-vacunación comparando los niveles de IgG; donde, para corroborar que hubo una respuesta adecuada a los polisacáridos se consideran los siguientes aspectos: los títulos post-vacunación deben alcanzar un nivel $>1.3\text{mcg/mL}$ (nivel protector); que se incremente, al menos cuatro veces, el valor determinado antes de la vacuna y, que se alcance un nivel protector en más del 50% de los polisacáridos para niños de 2-5 años y en más del 70% en niños con mayores a 6 años (62,75).

Las subpoblaciones de linfocitos son otro estudio complementario que permite realizar diagnósticos diferenciales entre inmunodeficiencias humorales así también en sospecha de aquellas donde también se asocie un defecto en el componente celular.

Se hace una determinación de forma cuantitativa y cualitativa de la expresión de marcadores de superficie o clusters differentiations mediante citometría de flujo; donde se toma en cuenta de forma particular a CD3, CD4 o CD8 para los linfocitos T; CD19/CD20 para los linfocitos B y CD56 para identificar a los linfocitos NK (73). Finalmente, los estudios genéticos para rastreo de secuenciación de genes permiten identificar los defectos presentes y confirmar una inmunodeficiencia concreta; esto ayuda al médico para la toma de decisiones en cuanto al tratamiento y para brindar consejería genética en cuanto al riesgo de transmitir la enfermedad si ésta tiene un patrón autosómico dominante (73).

El tratamiento para los errores innatos de la inmunidad asociados a defectos de la producción de anticuerpos son: el uso profiláctico de antibióticos y la administración de inmunoglobulinas, ya sea de manera endovenosa o bien, subcutánea (76). La preparación de la inmunoglobulina exógena proviene de pools de aproximadamente 10,000 a 60,000 donadores, donde se aíslan las inmunoglobulinas del plasma mediante un método de fraccionamiento con alcohol y se añaden sustancias estabilizadoras como albúmina, azúcares y glicina para proteger a la molécula de IgG (76,77). La dosis inicial de inmunoglobulina es de 400 mg/Kg cada 4 semanas de forma intravenosa (IgIV) a una dosis de infusión de 15-20 ml/hr o bien, 100 mg/Kg a la semana de forma subcutánea (IgSC); con ello se plantea la meta de mantener niveles de IgG séricos mayores a 7 g/L (78).

Durante la administración de IgIV es necesario valorar la aparición de efectos adversos como: escalofríos, náuseas, rash cutáneo, vómitos o broncoespasmo, los cuales son leves y pueden prevenirse con la administración de antihistamínicos y/o corticoides previo a la infusión. En casos más severos, se han reportado cuadros de hipotensión, dificultad respiratoria aguda, convulsiones o desequilibrios hidroelectrolíticos (77). Por otro lado, cuando el paciente, a pesar del tratamiento con IgIV presenta infecciones recurrentes, se puede indicar el uso profiláctico de antibióticos; se utilizan con más frecuencia azitromicina o trimetoprim- cotrimoxazol (74,78).

ANTECEDENTES

En la atención primaria a la salud pediátrica, se debe tener un alto índice de sospecha para los errores innatos de la inmunidad; porque, si bien el diagnóstico suele ser complicado dado que no se tienen signos “patognomónicos” de las enfermedades, existen signos de alarma que permiten identificar que un paciente cursa con estas patologías. En los últimos años, gracias a los avances en estudios de salud pública, se ha observado que la manifestación clínica más sugestiva de las inmunodeficiencias son las infecciones sinopulmonares recidivantes (76), con ello, más pacientes han podido ser diagnosticados y tratados de forma oportuna y específica.

Una de estas investigaciones se efectuó dentro del Non-Communicable Disease Research Center ubicado en Irán, donde se realizó un estudio longitudinal en el cual analizaron los datos demográficos, clínicos e inmunológicos de 90 pacientes diagnosticados con EII, bajo criterios de la IUIS; durante 11 años (2010-2021) se encontraron 53 hombres y 47 mujeres con diagnóstico de una inmunodeficiencia, en los cuales, la edad al comienzo de los síntomas fue 0.7 años y al diagnóstico 3.18 años. La mayoría de los pacientes inició con manifestaciones infecciosas (84.5%) principalmente infecciones respiratorias recurrentes como neumonía, sinusitis, otitis media, rinofaringitis (27%). En cuanto al análisis inmunológico, la cuenta de leucocitos y linfocitos totales estaba en parámetros normales en un 63.5% y 79.65 respectivamente; la mayoría de los pacientes presentaba un defecto en la producción de anticuerpos como inmunodeficiencia, por lo cual presentaban niveles de bajos de IgG, IgA e IgM (59.1%, 47.6% y 64.3% respectivamente). Para los pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencias combinadas o asociadas a defectos sindrómicos, se reportaron niveles bajos de células T CD3 + y CD4 + (79).

Con el aumento de los datos epidemiológicos sobre inmunodeficiencias, en nuestro país se han implementado más estudios de carácter descriptivo para que el médico sea más capaz de diagnosticar una inmunodeficiencia o, en su defecto, derivar un posible caso a una unidad de atención especializada.

Una investigación llevada a cabo en el Centro Médico Nacional de Occidente (2020) realizó un estudio transversal de pacientes menores de 16 años en seguimiento por el servicio de Inmunología, en el cual describieron las características al momento del diagnóstico, así como el tratamiento subsecuente que tuvieron.

Se registraron 60 pacientes de los cuales 78% eran varones, donde el promedio de edad al diagnóstico fue de 76 meses (6.3 años) con un retraso en el mismo de +/- 43.7 meses. Los procesos infecciosos fueron la manifestación inicial más común observándose en 46% de los casos, con predominio de neumonía, infecciones respiratorias recurrentes y meningitis (observada en tres casos); éstos correspondían al diagnóstico más encontrado que fue defectos en la producción de anticuerpos – principalmente agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (80).

El análisis inmunológico en pacientes con sospecha clínica de inmunodeficiencias se ha reportado con menos frecuencia que los estudios epidemiológicos en los últimos años; sin embargo, se reconoce la importancia de realizar estudios prospectivos para analizar el comportamiento inmunológico en este grupo de pacientes. Uno de ellos realizó un análisis de la inmunidad humoral en 103 pacientes de edad pediátrica a adulta que presentaban infecciones recurrentes de vías respiratorias altas (rinosinusitis/otitis media crónica descartando otras comorbilidades) en el Hospital Universitario de Teherán, Irán (2008). Los estudios que se realizaron fueron niveles séricos de inmunoglobulinas, subclases de IgG así como la respuesta de anticuerpos contra polisacáridos mediante la aplicación de la vacuna 23-valente encontrando lo siguiente: 17 pacientes (16.5%) presentaron defectos en la inmunidad por producción de anticuerpos de los cuales estaban CVID, deficiencia selectiva de IgA, deficiencias de subclases IgG₂ e IgG₃ y deficiencia específica de anticuerpos (81) .



Diseño Metodológico

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los últimos años, acorde a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2023, se ha visto un incremento en la prevalencia de IRAS en niños menores de 5 años, siendo de 13.4% en 2021, 21% en 2022 y 38.5% en 2023. Nuestro hospital, el Hospital Infantil de Morelia, es un centro médico de concentración donde acuden a atención, pacientes de todo el estado que presentan patologías con distinto grado de complejidad que, en ocasiones, pueden requerir de tratamientos quirúrgicos a pesar de conocerse previamente sanos y tener adecuadas inmunizaciones acorde al Esquema Nacional de Vacunación. En la literatura, existe un porcentaje de los pacientes con infecciones respiratorias complicadas que presentan una disfunción del sistema inmunitario, principalmente de tipo humoral, que favorece la recurrencia y gravedad de estas enfermedades, sin embargo, la falta de reconocimiento o de seguimiento de estas patologías limita el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno de pacientes con probable inmunodeficiencia.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas e inmunológicas de los pacientes pediátricos con infecciones respiratorias altas complicadas?

OBJETIVO GENERAL:

Describir las características clínicas e inmunológicas de los pacientes pediátricos que presentan infecciones respiratorias del tracto superior complicadas

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Comparar los hallazgos inmunológicos en pacientes con infecciones respiratorias altas complicadas con enfermedad alérgica frente a aquellos que no tienen enfermedad alérgica para identificar un posible factor de riesgo.
- Revisar los microorganismos que se aislaron en cultivos microbiológicos de pacientes con infecciones respiratorias altas complicadas.
- Examinar si factores de riesgo como el hacinamiento y el tabaquismo se asocian con complicaciones quirúrgicas de las infecciones respiratorias altas.
- Analizar la relación entre las características clínicas e inmunológicas y la gravedad de las infecciones respiratorias altas en la población estudiada

JUSTIFICACIÓN:

Las infecciones respiratorias superiores forman parte de los principales motivos de consulta médica en la población mexicana, posterior a los seguimientos de enfermedades cardiovasculares y crónico-degenerativas. En los niños, estos eventos se presentan con mayor frecuencia dado que su sistema inmunitario se encuentra en proceso de maduración y requiere de la exposición de antígenos para generar adecuadas cantidades de anticuerpos específicos contra virus y bacterias presentes en el ecosistema donde se desarrolla.

Aunque las infecciones respiratorias superiores, en específico la rinofaringitis, suele ser parte del desarrollo infantil, existe un porcentaje de niños quienes, a pesar de múltiples tratamientos, tienen síntomas persistentes y llegan a presentar complicaciones que ocupan un manejo terapéutico intrahospitalario. Los padres de familia suelen acudir con preguntas como: ¿es normal que el niño se enferme seguido?, ¿cuándo debo de acudir al hospital?, ¿cómo diferencio entre un cuadro grave de uno pasajero? En estos casos, el conocimiento sobre las causas de las infecciones y los posibles diagnósticos diferenciales son de crucial importancia para dar un tratamiento adecuado e integral al paciente que se está tratando. Parte de los diagnósticos diferenciales al discernir las posibles causas de las infecciones recurrentes son las inmunodeficiencias.

Los errores innatos de la inmunidad son un grupo de enfermedades caracterizadas por deficiencia en uno o más componentes de la respuesta innata y/o adaptativa; en Estados Unidos y Europa, estas patologías han presentado mayor prevalencia gracias a los programas diagnósticos que han implementado para dirigir la atención médica a este grupo de niños; entre los avances en este campo de la medicina, se ha observado que ciertos cuadros clínicos como rinosinusitis, otitis media o neumonías recurrentes son frecuentes en las inmunodeficiencias, sobretodo de tipo humoral, por lo cual conocer el perfil clínico e inmunológico en este grupo específico se considera oportuno para diagnosticar a estos pacientes y ofrecerles una mejor calidad de vida.

MATERIALES Y MÉTODOS.

PARADIGMA DE INVESTIGACIÓN

En el ámbito filosófico, existen distintas corrientes epistemológicas que explican cómo las personas adquieren un conocimiento; una de estas ideologías, y sin duda de las más aplicadas dentro del área de la salud, es el positivismo. Esta base ideológica, descrita por August Comte, explica que todo conocimiento científico proviene de lo observable y, por tanto, los fenómenos estudiados tienen la cualidad de ser medibles. Por lo cual, para la generación de conocimiento, se requiere de una metodología estructurada que permita establecer procedimientos estandarizados que garanticen la validez y confiabilidad de los resultados obtenidos, a fin de que el conocimiento generado sea aplicable a cada población cambiando las variables pertinentes para cada caso. El fin último del paradigma cuantitativo es intentar describir o explicar los fenómenos que estudia usando el análisis estadístico para establecer patrones de comportamiento y probar teorías.

TIPO Y DISEÑO METODOLÓGICO DEL PROTOCOLO POR:

- Intervención del investigador: Observacional, No experimental
- Enfoque: Cuantitativo
- Alcance: Correlacional, descriptivo
- Tiempo: Transversal
- Por análisis de los datos: Retrospectivo

UNIVERSO, SELECCIÓN Y TAMAÑO DE MUESTRA:

Se contempló como universo a la población infantil que habita en el Estado de Michoacán que acuda al Hospital Infantil de Morelia para revisión médica y que cuenten con diagnósticos de infecciones respiratorias altas mediante Código Internacional de Enfermedades (CIE-11) encontradas en el SISMICH:

J02 Faringitis aguda

J03 Amigdalitis aguda

J348 Otras enfermedades de nariz y senos paranasales

J351 Hipertrofia de amígdalas

J353 Hipertrofia de amígdalas y adenoides

J358 Otras enfermedades de amígdalas y adenoides

H660 Otitis media supurativa aguda

H652 Otitis media crónica serosa

Para la selección de los códigos de las infecciones respiratorias superiores, se tomó en cuenta la literatura médica sobre estudios económicos de salud pública y la actualización de la guía de práctica clínica mexicana (2,82). Los códigos J348 y J358 se contemplan para este estudio por frecuencia de presentación en los datos estadísticos del Hospital Infantil. La muestra esperada para este estudio fueron los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de infecciones respiratorias del tracto superior complicadas que se eligieron bajo los criterios de selección mediante un muestreo no probabilístico por casos consecutivos.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

- INCLUSIÓN

Expedientes clínicos de pacientes pediátricos del Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” en seguimiento por los servicios de inmunología, infectología, otorrinolaringología, alergología y quirófano

Expedientes clínicos de pacientes pediátricos tengan registrado en el SISMICH, diagnósticos de infecciones respiratorias altas mediante CIE-10 en el periodo de enero 2023-enero 2025

Expedientes clínicos donde se describa en notas de evolución o de consulta el curso de infecciones respiratorias altas que presenten dos o más datos de complicación con sospecha de inmunodeficiencia (tomados en cuenta de los signos de alarma de la JMF):

Infecciones respiratorias altas recurrentes acorde a la edad

Fiebre persistente

Retraso en el desarrollo y crecimiento

> 2 sinusitis graves al año

> 4 otitis media serosa al año

> 2 meses con tratamiento antibiótico con poco efecto

Necesidad de antibióticos intravenosos para eliminar infecciones

Requerimiento de tratamiento quirúrgico para mejorar sintomatología

Presencia abscesos recurrentes y/o profundos en piel u órganos internos: mastoiditis, celulitis periorbitaria, abscesos cerebrales)

- EXCLUSIÓN

Expedientes clínicos donde los pacientes presenten diagnóstico de

Enfermedad de reflujo gastroesofágico

Fibrosis Quística

Cardiopatías congénitas

Malformación de cabeza y cuello que predisponga a estas enfermedades

Condición neurológica que genere susceptibilidad a infecciones (hidrocefalia, microcefalia, PCI, epilepsia o alteraciones de la mecánica de la deglución)

Inmunodeficiencias secundarias (VIH positivo, desnutrición severa que genere hipoproteinemia, enfermedades hematooncológicas, uso de fármacos inmunosupresores)

- ELIMINACIÓN

Expedientes clínicos que no se encuentren en el Archivo Clínico del Hospital.

Expedientes clínicos que se encuentren incompletos

DEFINICIONES OPERACIONALES

- INDEPENDIENTES

<i>Variable</i>	<i>Definición conceptual</i>	<i>Definición operacional</i>	<i>Tipo de Escala variable</i>
<i>Infecciones respiratorias altas complicadas</i>	IVRS que presenten datos de severidad, como: la evidencia de inflamación continua, necesidad de reposo por más de 1 semana, falla en la respuesta de antibióticos con requerimiento de hospitalización, infección por un patógeno oportunista o la presencia de complicaciones inusuales (mastoiditis, abscesos)	IVRA que incluya alguno de los siguientes datos: Infecciones recurrentes acorde a la edad; fiebre persistente, > 2 sinusitis graves al año; > 4 otitis media serosa al año; > 2 meses con tratamiento antibiótico con poco efecto; necesidad de antibióticos intravenosos; requerimiento de tratamiento quirúrgico para mejorar sintomatología	Cualitativa, Presente-1 nominal Ausente-0 dicotómica

- DEPENDIENTES

<i>Variable</i>	<i>Definición conceptual</i>	<i>Definición Operacional</i>	<i>Tipo de Escala variable</i>
-----------------	------------------------------	-------------------------------	--------------------------------

<i>Tipo de infección</i>	Enfermedad que se desarrolla en estructuras por encima de la tráquea por la presencia de un patógeno en las vías respiratorias bajo ciertas condiciones como la cantidad del inóculo, la virulencia del microorganismo y la respuesta inmunológica del huésped.	Impresión diagnóstica de una infección de vías altas mencionada en el expediente.	Cualitativa, Nominal, Politómica	Sinusitis-1 Otitis media-2 Faringoamigdalitis-3 Mastoiditis-4 Absceso-5
<i>Aislamiento de un microorganismo o</i>	Es la obtención de un cultivo bacteriano puro, extraído de un ambiente a otro mediante técnicas de laboratorio, con la finalidad de inducir su crecimiento en medios artificiales para realizar su identificación.	Presencia de un cultivo de esputo, absceso o mucosa respiratoria con aislamiento de un microorganismo.	Cualitativa, Nominal, Dicotómica	Presente-1 Ausente-0

<i>Esquema de vacunación</i>	Guía de Paciente que cuenta con inmunizaciones basadas en evidencias, que indica cuáles son las edades de aplicación, el número de dosis, la vía de aplicación y la cantidad de vacuna por dosis.	Cualitativa, Nominal, Dicotómica	Completo-1 Incompleto-0
<i>Tratamiento antibiótico ineficiente</i>	Se produce cuando los microorganismos sufren cambios al verse expuestos a antimicrobianos, volviendo a los medicamentos ineficaces y las infecciones persistentes.	Paciente que presenta más de 2 esquemas antibióticos sin mejoría de los síntomas	Cualitativa, Nominal, Dicotómica Eficiente-1 Ineficiente-0
<i>Requerimiento de tratamiento quirúrgico</i>	Se recomiendan procedimientos quirúrgicos como la amigdalectomía y la adenoidectomía cuando el tratamiento médico haya resultado insuficiente.	Mención de tratamiento quirúrgico como adenoamigdalectomía, timpanoplastia y drenaje de absceso en región de cabeza/cuello.	Cualitativa, Nominal, Dicotómica Presente-1 Ausente-0

<i>Diagnóstico de error innato de la inmunidad de tipo humoral</i>	Grupo de enfermedades que se caracterizan por alteraciones cuantitativas y/o funcionales de los elementos que componen la producción de anticuerpos.	Diagnóstico de una inmunodeficiencia por defecto en la producción de anticuerpos como agammaglobulinemia, deficiencia de una inmunoglobulina, deficiencia a anticuerpos específicos.	Cualitativa, Nominal Dicotómica	Deficiencia-1 No deficiencia-0
<i>Enfermedad alérgica</i>	Reacción inmunológica anómala donde se produce una respuesta mediada por IgE frente a moléculas antigénicas usualmente no patógenas.	Paciente con criterios clínicos de enfermedad alérgica mencionados en el expediente clínico.	Cualitativa, Nominal, dicotómica	Presente -1 Ausente – 0
<i>Hacinamiento</i>	El término hace referencia al amontonamiento o acumulación de individuos en un mismo lugar.	Mención de convivencia del paciente con hermanos o compañeros de la escuela en la primera consulta registrada en el expediente.	Cualitativa, Nominal, Politómica	Hermanos-1 Guardería-2 Escuela-3

<i>Tabaquismo pasivo</i>	Se considera fumador pasivo a la persona que en un ambiente cerrado inhala humo de tabaco procedente de otros fumadores.	Exposición a humo de tabaco que influye como factor de riesgo mencionado en el expediente	Cualitativa Nominal, Dicotómica	Presente-1 Ausente-0
--------------------------	--	---	---------------------------------	-------------------------

RECOLECCIÓN DE MUESTRA

Para llevar a cabo el muestreo por casos consecutivos, se tomaron en cuenta los registros estadísticos del Hospital Infantil de las áreas de consulta de los servicios de inmunología, alergología, infectología, otorrinolaringología y del área de quirófano durante el periodo de enero 2023 a enero 2025 donde se tuvieran por diagnósticos los códigos CIE-11 (Código Internacional de Enfermedades) de infecciones respiratorias altas enunciados para efecto de esta investigación.

Posteriormente, se hizo lectura del expediente electrónico, mediante el acceso a la plataforma SISMICH, para examinar el curso clínico de estos pacientes; determinar si presentaron una infección respiratoria alta complicada y, descartar aquellos casos donde la causa del cuadro infeccioso fuera consecuencia de otra patología de base (Figura 9). Los criterios de inclusión y exclusión de la población están fundamentados en estudios clínicos y en la literatura médica donde se explica cuáles son las patologías y los datos sugestivos de errores innatos de la inmunidad, para así garantizar que la selección de los expedientes como unidad de observación, se realice acorde a criterios científicos.

Una vez terminado este paso, se solicitaron los expedientes en físico al área de Archivo, donde se evaluaron los datos clínicos descritos en notas de evolución, así como los análisis de laboratorio o microbiológicos para capturar la información en una base de datos de Excel y Google Sheets a fin de facilitar el acceso de datos

por parte de los investigadores. Para garantizar un adecuado manejo del material documental, al solicitar los expedientes en físico por parte de la investigadora, se queda en resguardo, por el personal presente para asegurar que sea la misma persona quien devuelva los documentos y, en caso de daño material o pérdida de los documentos, sea imputado, la persona que dejó la identificación.

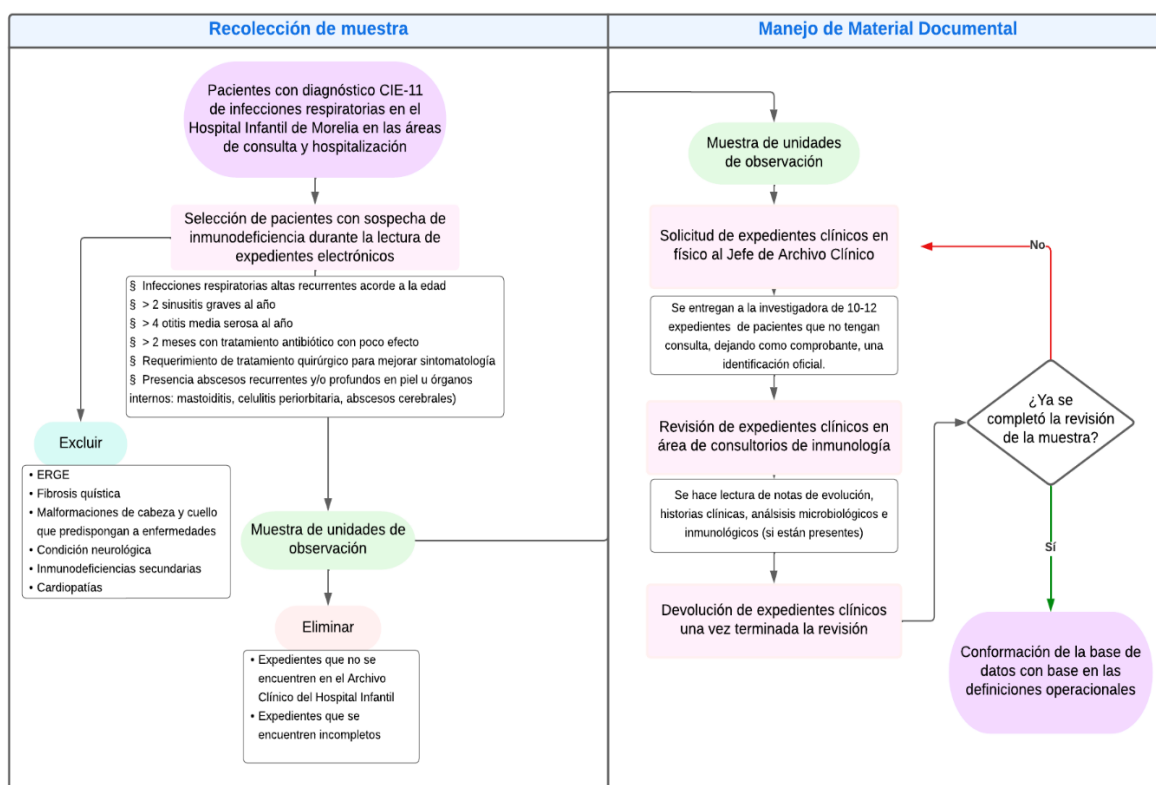


Figura 9. Algoritmo del muestreo por casos consecutivos para la selección de muestra del protocolo

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS:

Una vez conformada la base de datos, se realizó un análisis estadístico de tipo descriptivo e inferencial, mediante el uso de los programas Datawrapper © 2025 y Jamovi Versión 2.6.26.0. Para las distribuciones de las variables cualitativas nominales dicotómicas, se calcularon las medidas de tendencia central y tablas de contingencia. El análisis inferencial para establecer asociaciones entre las variables se realizó mediante la prueba de Chi-cuadrada y prueba T de student para una muestra.

LIMITACIONES

Como la investigación toma como fuente de información a los expedientes clínicos del Hospital Infantil de Morelia y fungen como la Unidad de Observación; los datos obtenidos para fines del estudio propuesto están sujetos al contenido propio del expediente, por lo cual, puede existir cierto grado de variabilidad en la información de cada paciente.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio, como investigación para la salud, tiene como objetivo fundamental contribuir al enriquecimiento del conocimiento médico a través del estudio de inmunodeficiencias humores, tal como lo dispone el artículo tercero (I, II) del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud. Como se menciona en el artículo 13, la investigación toma en cuenta al ser humano, en este caso a la población infantil, buscando ante todo garantizar su bienestar, su protección a sus derechos y el respeto de su dignidad; por lo cual, se fundamenta en principios científicos y éticos estudiados en la literatura que justifican la selección de las unidades de observación, dando prioridad al beneficio del propio paciente, como se estipula en el artículo 14 (I, IV, VII) y en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

La selección de la muestra se realizó a través de la revisión de expedientes bajo las especificaciones de la NOM-004-SSA3-2012, la cual regula el uso, elaboración y confidencialidad del expediente clínico, quedando bajo resguardo y vigilancia de la Dra. Ana Eunice Fregoso Zúñiga, la información personal de todos y cada uno de los expedientes clínicos que se revisaron por parte de la investigadora; así como la NOM-024-SSA3-2012, para la administración de datos personales en los Sistemas de Información de Registro Electrónico para la Salud (SIRES).

Acorde a la NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, el presente protocolo cuenta con registro hospitalario (**HIM/I111/2024**) y universitario (**032-2024**), el cual certifica que se siguió el proceso correspondiente para generar un dictamen

favorable por parte de los comités del Hospital Infantil de Morelia, así también por parte de la Universidad Vasco de Quiroga, a fin de que éstos avalen el rigor metodológico y el apego a las normativas bioéticas correspondientes. Una vez se tuvo la aprobación de dichos comités (Anexos 1,2), se realizó la recolección de datos con aprobación del servicio de consulta externa del Hospital.

Finalmente, la investigación toma en cuenta los artículos 16 y 21 (I, VIII, IX) de la Ley General de Salud en materia de Investigación, así también las disposiciones mencionadas en la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de Particulares para brindar al Comité de Investigación y Bioética, una Carta de Compromiso de Confidencialidad, No Divulgación, Reserva y Resguardo de Datos Personales (Anexo 3) donde se explica a detalle, la justificación y objetivos de la investigación así como los beneficios que presenta el estudio para el entendimiento de las inmunodeficiencias. Se garantiza que el tratamiento de la información concerniente a la identificación de las personas físicas por parte de la investigadora y miembros de la investigación es únicamente con finalidades de estudio científico y, por tanto, se mantendrá la confidencialidad y el anonimato de los pacientes en todo momento.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

Al realizar un análisis retrospectivo, observacional y descriptivo de los expedientes clínicos, acorde al artículo 17, fracción I del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, este estudio representa un riesgo menor al mínimo para la población infantil.

RECURSOS:

La presente investigación se desarrolló con previo conocimiento de los siguientes recursos y materiales disponibles:

- A. Recursos humanos: La investigadora principal es Esmeralda Montserrat Del Río Romero, médico pasante del servicio social por parte de la Universidad Vasco de Quiroga, con matrícula 16010180. Como directora de tesis se encuentra la Dra. Ana Eunice Fregoso Zúñiga, médico pediatra con especialidad en inmunología/alergias y alta especialidad en inmunodeficiencias primarias, perteneciente a la línea de investigación de Errores Innatos de la Inmunidad del Hospital Infantil de Morelia. Como asesor metodológico participa el Dr. Abel Suárez Castro, químico farmacológico con doctorado en ciencias químicas, quien cuenta con experiencia en docencia de metodología en investigación.
- B. Recursos materiales: Se contó con una computadora laptop para la búsqueda de bibliografía a través de buscadores especializados a nuestra disposición: PubMed, Elsevier, Scielo, UpToDate, Revista Alergia México y Frontiers in Immunology. Así también, se dispuso de la laptop para la redacción del protocolo de investigación. Para la lectura de expedientes clínicos se utilizó la base estadística del Hospital Infantil de Morelia (SISMICH), la cual forma parte del Sistema de Información de Registro Electrónico para la Salud (SIREs); así también la base de datos de Archivo Clínico, quien dispone de las carpetas pertenecientes a los expedientes de los pacientes. La base de datos se efectuó por medio de programas de Excel Versión 16.92 (24120731) y Google Drive para facilitar la manipulación de datos por los investigadores; la realización de gráficas y tablas con el análisis estadístico se realizará con plataformas como Datawrapper © 2025 y Jamovi Versión 2.6.26.0.

C. Financieros: La presente investigación no contaba con apoyo financiero de ninguna institución o asociación, por lo que los gastos requeridos para su realización fueron cubiertos por los propios medios de la investigadora. Se anexa una Carta de Declaración de Conflicto de Intereses (Anexo 4) donde se especifica, bajo el artículo 63 de la Ley General de Salud en materia de Investigación, que este estudio no se encuentra sujeto a ningún organismo, institución o persona moral que interfiera con los resultados de la investigación.

PLAN DE DIFUSIÓN Y PUBLICACIÓN DE RESULTADOS

Este proyecto se presentó en el Congreso Nacional e Internacional de Alergia e Inmunología Pediátrica XXXII mediante la presentación de un E-póster O-2520 titulado “identificación de signo de alarma de Jeffrey Model para el diagnóstico de inmunodeficiencias asociadas a infecciones respiratorias altas complicadas en pacientes pediátricos” (Anexo 6).



Resultados

RESULTADOS

PROCESO DE SELECCIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN

Se identificaron, mediante la base estadística del Hospital Infantil, 1,105 pacientes durante el periodo de enero 2023 a enero 2025 que tenían diagnóstico de infecciones respiratorias altas acorde al CIE-11. De primera instancia, se realizó un tamizaje donde se excluyeron aquellos pacientes que en su expediente se encontraba una única intervención médica (n=453) y los que no tenían ninguna nota médica (n=74). Posteriormente, considerando los criterios de inclusión para este protocolo, se seleccionaron aquellos pacientes que tuvieran signos de sospecha para inmunodeficiencias, con lo cual se obtuvo una muestra final de 40 pacientes (Figura 10).



Figura 10. Diagrama de flujo sobre el proceso de recolección de unidades de observación

DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN

De los 40 pacientes que fueron detectados, la edad con mayor presentación de infecciones respiratorias altas complicadas fue entre 6 a 7 años ($n=13$), correspondiente a la etapa escolar (Figura 11). No hubo distinción en cuanto al sexo, dado que hombres ($n=20$) y mujeres ($n=20$) se encuentran distribuidos en igual proporción.

Distribución por grupo de edad de las infecciones respiratorias complicadas

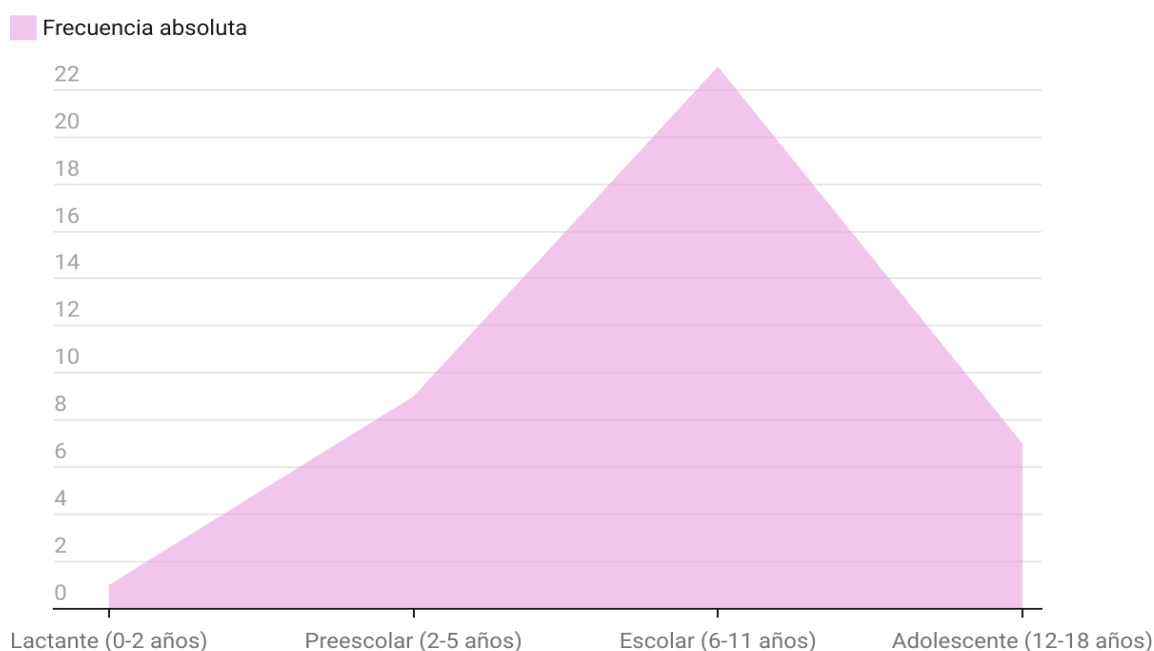
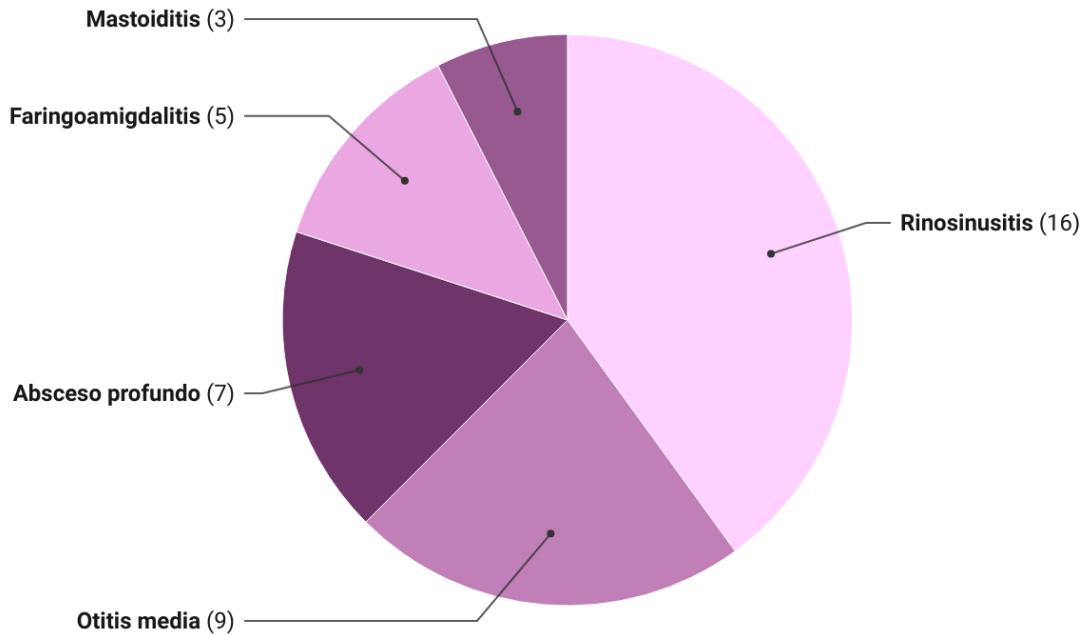


Figura 11. Distribución por grupo de edad de las infecciones respiratorias altas complicadas

El tipo de infección se contempló como la enfermedad por la cual acudieron atención médica a este nosocomio; sin embargo, cabe resaltar que la mayoría de los pacientes presentaba antecedentes de haber padecido otro tipo de infección respiratoria previa a su consulta en el hospital. Por ello, considerando lo anterior, se encontró que la rinosinusitis ($n=16$) es la infección más presentada en la población (Figura 12).

Tipo de infección más frecuente en la población



Nota de pie de tabla. De los abscesos profundos: 3 son retrocular (celulitis periorbitaria), 2 son cerebrales, 1 retrofaríngeo y 1 de oído externo.

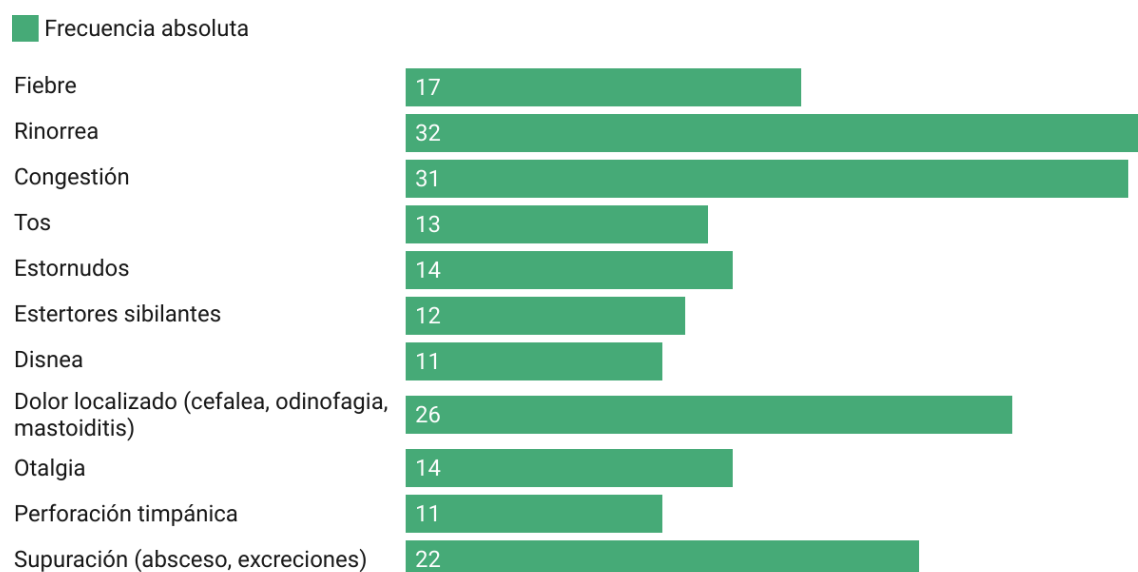
Chart: Esmeralda del Río • Created with Datawrapper

Figura 12. Tipo de infección más frecuente en la población.

Para estudiar las características clínicas, se hizo una valoración de los signos y síntomas que presentaban los pacientes; estos datos se tomaron de notas médicas de consulta o en las historias clínicas al ingreso de alguna hospitalización (en casos de pacientes con abscesos, mastoiditis o tratamiento quirúrgico).

En la siguiente gráfica (Figura 13) se puede observar que los síntomas prevalentes son consistentes con los cuadros de sinusitis - rinorrea, congestión, dolor localizado-; los datos de supuración describen patologías con salida de material purulento ya sea por nariz, oído o la formación de abscesos. Por otro lado, se utilizaron los estornudos y los estertores sibilantes para caracterizar los síntomas de las patologías alérgicas (rinitis y asma respectivamente).

Características clínicas predominantes en los niños con infecciones respiratorias complicadas



Nota: Los estornudos y los estertores sibilantes son los signos que se asociaron con datos de alergia (rinitis y asma principalmente)

Chart: Esmeralda del Río • Created with Datawrapper

Figura 13. Caracterización de los signos y síntomas predominantes en los niños con infecciones respiratorias altas complicadas

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS

Respecto al aislamiento de microorganismos, se encontró que se han realizado estudios microbiológicos en 23 pacientes donde se observa que el principal microorganismo detectado es *Streptococcus pneumoniae* (n=5), seguido de *Pseudomonas aeruginosa* (n=3) y *Streptococcus β-hemolítico*/ *Staphylococcus aureus* en igual proporción (n=2). Entre los niños que requirieron una amigdalectomía, se registraron tres casos donde la biopsia reportó amigdalitis crónica con estructuras compatibles con *Actinomyces spp*, la cual es una bacteria saprófita de la orofaringe.

En las siguientes figuras (Figuras 14 y 15), se puede observar una representación de la distribución bacteriana que se encontró en la población del Hospital Infantil de Morelia, recalando el sitio y tipo de muestra donde se observó el aislamiento.

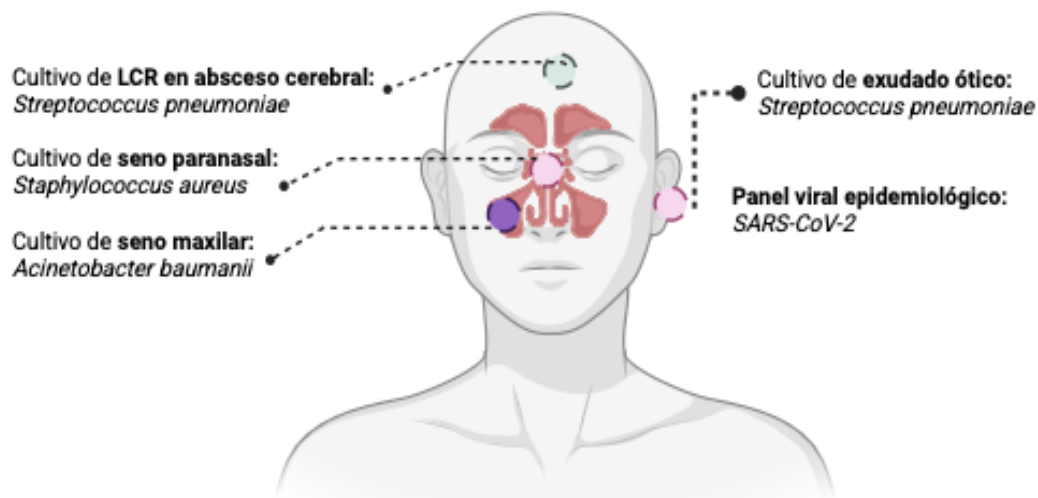


Figura 14. Representación de la distribución microbiológica en pacientes con infecciones respiratorias complicadas (vías superiores).

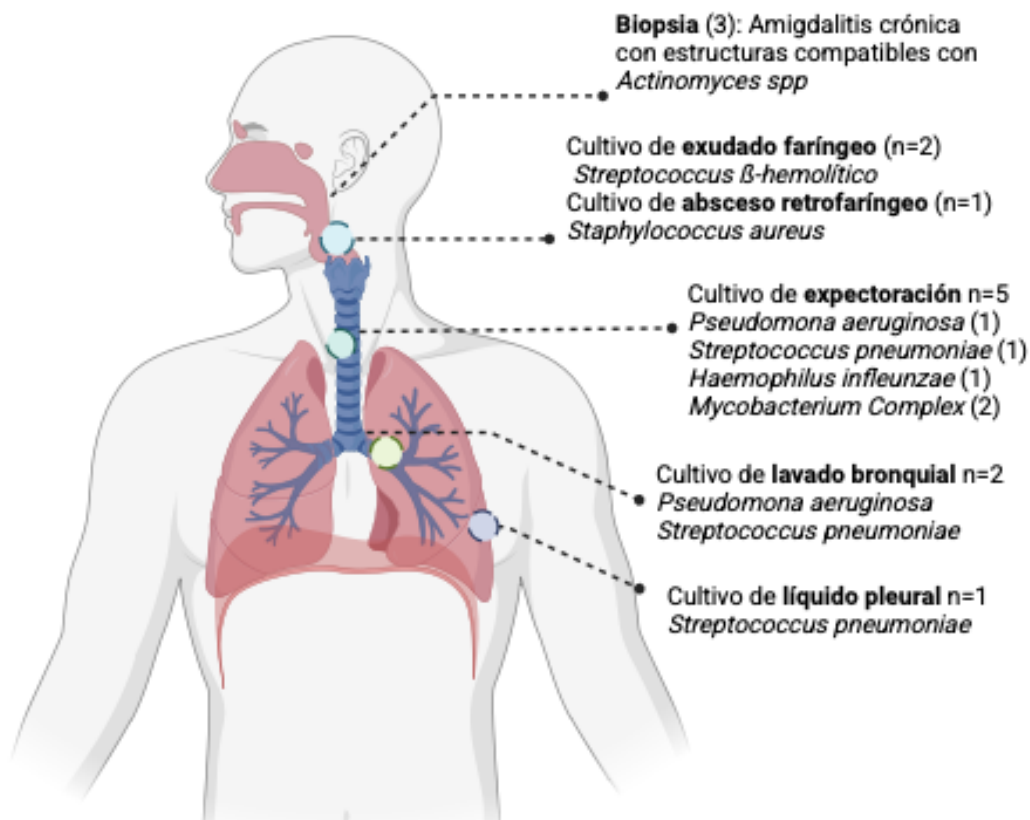


Figura 15. Representación de la distribución microbiológica en pacientes con infecciones respiratorias complicadas (vías inferiores).

Dentro de los pacientes con estudios microbiológicos, hubo un caso que se encontró, mediante geneXpert, *Mycobacterium tuberculosis* y, posterior a un periodo de tratamiento, en una secuenciación en muestra de esputo, se detectó *Mycobacterium avium* en subpoblación de *Paratuberculosis*. Cabe resaltar que esta susceptibilidad para micobacterias es concomitante con el diagnóstico de una deficiencia de subclases de IgG₄.

DESCRIPCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO DE LOS PACIENTES

Uno de los factores de riesgo que se consideraron para este protocolo fue la aplicación de vacunas. Si bien, no en todos los expedientes estaba registrado cuál era la vacuna faltante, se encontró que 22.5% pacientes (n=9) tenían un esquema incompleto para su edad, donde se puntualiza que la vacuna con menor grado de aplicación fue Influenza (n=4), que, acorde a la cartilla, sus dosis son a los 6 y 7 meses, teniendo un refuerzo anual con los cambios epidemiológicos (Tabla 10).

Porcentajes de pacientes con esquema de vacunación completo e incompleto para su edad

Variable	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Porcentaje	Frecuencia acumulada
Completo para la edad	31	0.775	77.5%	31
Incompleto	9	0.225	22.5%	40
Total de pacientes	40	1.000	100.0%	

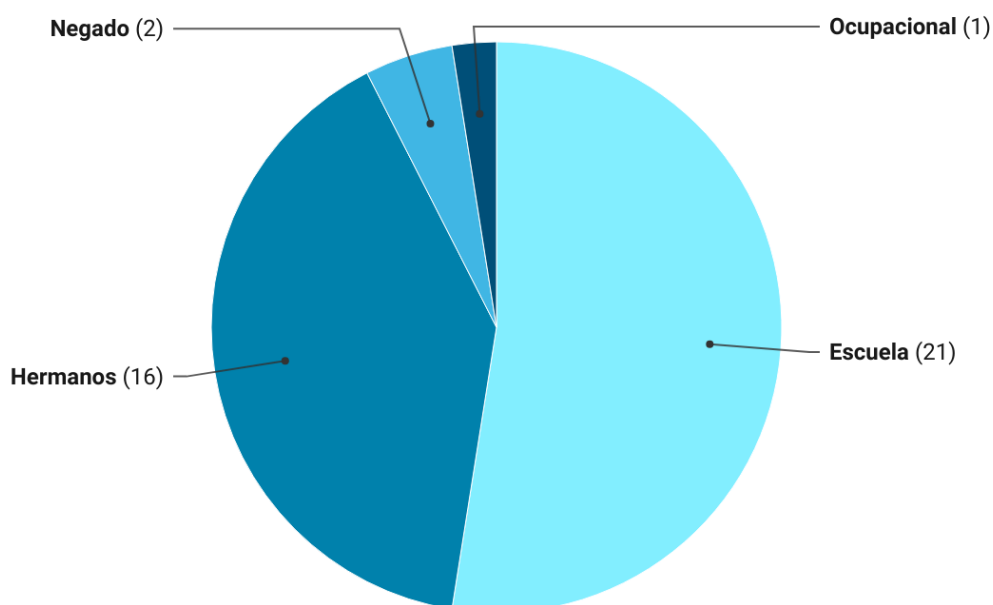
Nota: De los esquemas incompletos, las vacunas que se reportan son: Influenza (n=4), DpT (n=2), BCG (n=1), Hepatitis B (n=1)

Table: Esmeralda del Río • Created with Datawrapper

Tabla 10. Tabla de frecuencias de la variable de esquema de vacunación.

Otro de los factores estudiados fue el hacinamiento, que se evaluó a partir de la mención de convivencia del paciente con hermanos o compañeros de la escuela en la primera consulta registrada en el expediente. Se observó que 92.5% de los pacientes (n=37) presenta este factor de riesgo, mientras que un 2.5% (n=1) corresponde al caso de un niño que tiene un factor de riesgo ocupacional dado que es trabajador agrícola en un campo (Figura 16).

Distribución del hacinamiento en pacientes con infecciones respiratorias altas complicadas



Nota: El hacinamiento se contempló como factor de riesgo. Se discernió entre escuela y hermanos acorde a los datos mencionados en el expediente en la primera consulta.

Chart: Esmeralda del Río • Created with Datawrapper

Figura 16. Distribución del hacinamiento en pacientes con infecciones respiratorias altas.

Finalmente, otro de los factores a considerar fue que los pacientes estuvieran expuestos a humo de cigarrillos. El tabaquismo pasivo fue mencionado en 23% de los expedientes (n=9), donde, en todos ellos, se registra que el padre de familia es el principal fumador de la casa (Tabla 11).

Porcentajes de pacientes con tabaquismo pasivo en los pacientes con infecciones respiratorias complicadas

Variable	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Porcentaje	Frecuencia acumulada
Negado	31	0.78	78%	31
Positivo	9	0.23	23%	40
Total de pacientes	40	1.00	100%	

Nota: De los pacientes con tabaquismo pasivo positivo, todos recalcaron que el padre era el fumador en la casa.

Table: Esmeralda del Río • Created with Datawrapper

Tabla 11. Tabla de frecuencias de la variable de tabaquismo pasivo.

DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD ALÉRGICA EN LOS PACIENTES

Otro aspecto que se valoró en los pacientes fue el diagnóstico de una enfermedad atópica registrada en el expediente. Se tomó en cuenta como alergia a toda patología inherente a la marcha atópica con un mecanismo de hipersensibilidad tipo V (Epitelial). Del total de pacientes, 32.5% negaron o no se reportaron síntomas de atopia (n=13); 35% tienen diagnóstico de rinitis (n=14); 30% se menciona que tienen asma alérgica (n=12) y 2.5% (n=1) fue registrado como alergia alimentaria mixta a proteína de leche de vaca y huevo (Figura 17).

Cabe resaltar que, dentro de los pacientes estudiados, hay dos casos con mención de alergia a fármacos. Uno de ellos se registró como una reacción adversa a medicamentos (RAM) que se presentó con un eritema rubicundo en cara y torso (síndrome del niño rojo) que se relacionó con la forma de aplicación de vancomicina. El otro caso es la mención de un antecedente de alergia a penicilina (Hipersensibilidad tipo I-inmediata), dado que el paciente presentó un exantema urticariforme en tronco y extremidades al aplicar el medicamento, sin llegar a datos de farmacodermia severa. No se presentan dentro de la gráfica siguiente, porque estas alergias no conforman parte de la marcha atópica.

Alergias encontradas en los niños con infecciones respiratorias altas complicadas

Del total de la muestra (n=40), se encontró que 27 pacientes cuentan con diagnóstico de alergia en su expediente.

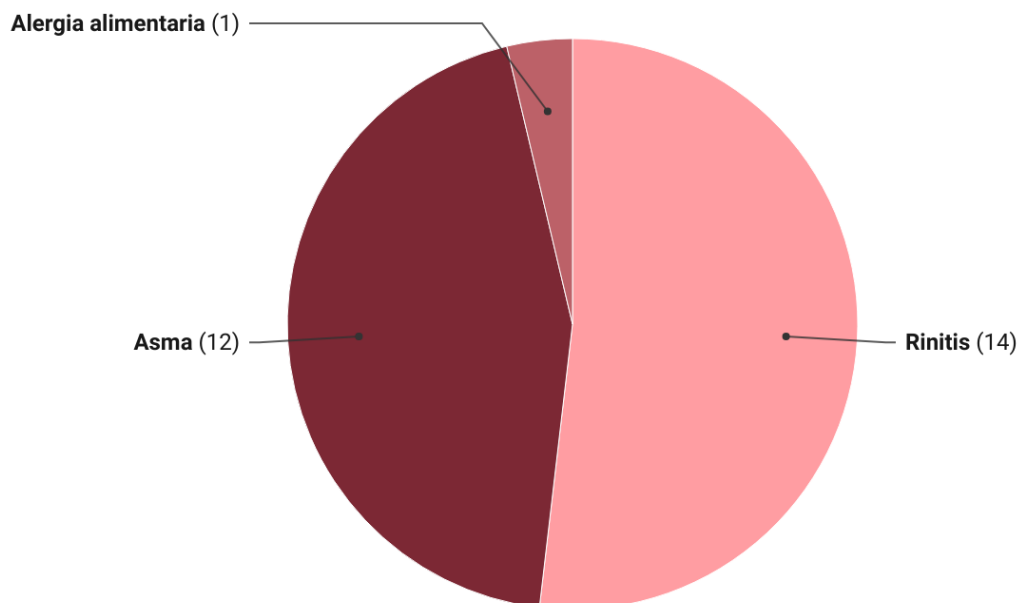


Chart: Esmeralda del Río • Created with Datawrapper

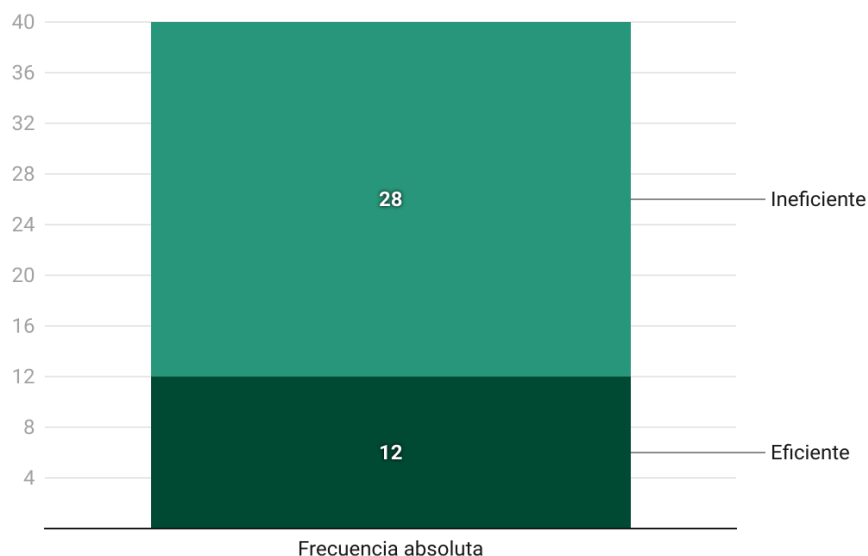
Figura 17. Alergias encontradas en niños con infecciones respiratorias altas.

DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO EMPLEADO PARA LAS INFECCIONES

En cuanto al uso de antibióticos que fue empleado para el tratamiento de las infecciones respiratorias altas complicadas, se consideró la “eficiencia” del medicamento para disminuir o contrarrestar los síntomas. Del total de la muestra, en 70% de los pacientes (n=28), se mencionaba en el expediente que llevaban más de 2 meses con antibiótico sin respuesta sintomática o bien, se había dado la indicación de dos esquemas y el cuadro seguía presente; por lo cual, se consideró que el tratamiento era “ineficiente” (Figura 18).

Los esquemas de antibióticos que más se recetaron en consulta fueron: amoxicilina con ácido clavulánico en dosis repetida 36% (n=10) y amoxicilina en dosis repetida 14% (n=4).

Proporción de eficacia de tratamiento antibiótico en pacientes con infecciones respiratorias complicadas



Se consideró "ineficiente" si en las notas de evolución llevaba más de 2 meses con tratamiento antibiótico o 2 esquemas distintos sin mejoría de síntomas.

Chart: Esmeralda del Río • Created with Datawrapper

Figura 18. Proporción de eficacia de tratamiento antibiótico en pacientes con infecciones respiratorias complicadas

Porcentajes de antibióticos más utilizados en consulta de pacientes con tratamiento "ineficiente"

Variable	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Porcentaje	Frecuencia acumulada
Amoxicilina/ Ácido clavulánico	10	0.36	36	10
Penicilinas: Amoxicilina	4	0.14	14	14
Macrólidos: Azitromicina	1	0.04	4	15
Cefalosporinas: Cefalexina, Ceftriaxona	2	0.07	7	17
Lincosamidas: Clindamicina	2	0.07	7	19
No especificado: Multitratado	9	0.32	32	28
Total	28	1.00	100	

Nota: Del esquema de amoxicilina/ácido clavulánico o sólo amoxicilina, se menciona uso del mismo esquema en más de dos ocasiones.

Table: Esmeralda del Río • Created with Datawrapper

Tabla 12. Tabla de frecuencias de los antibióticos más usados en los pacientes con tratamiento ineficiente

Sobre el tratamiento quirúrgico, se observó que 42.5% de los pacientes se sometieron a un procedimiento para aminorar los síntomas presentes y, en la mayoría de los casos, para tratar una complicación de la infección respiratoria. Los procedimientos que se realizaron, por orden de frecuencia fueron: amigdalectomía 15% (n=6), toracotomía 10% (n=4), cirugía de senos paranasales 7.5% (n=3), mastoidectomía y drenaje de abscesos con 5% cada una (n=2) (Figura 19).

Distribución de procedimientos quirúrgicos realizados en pacientes con infecciones respiratorias complicadas

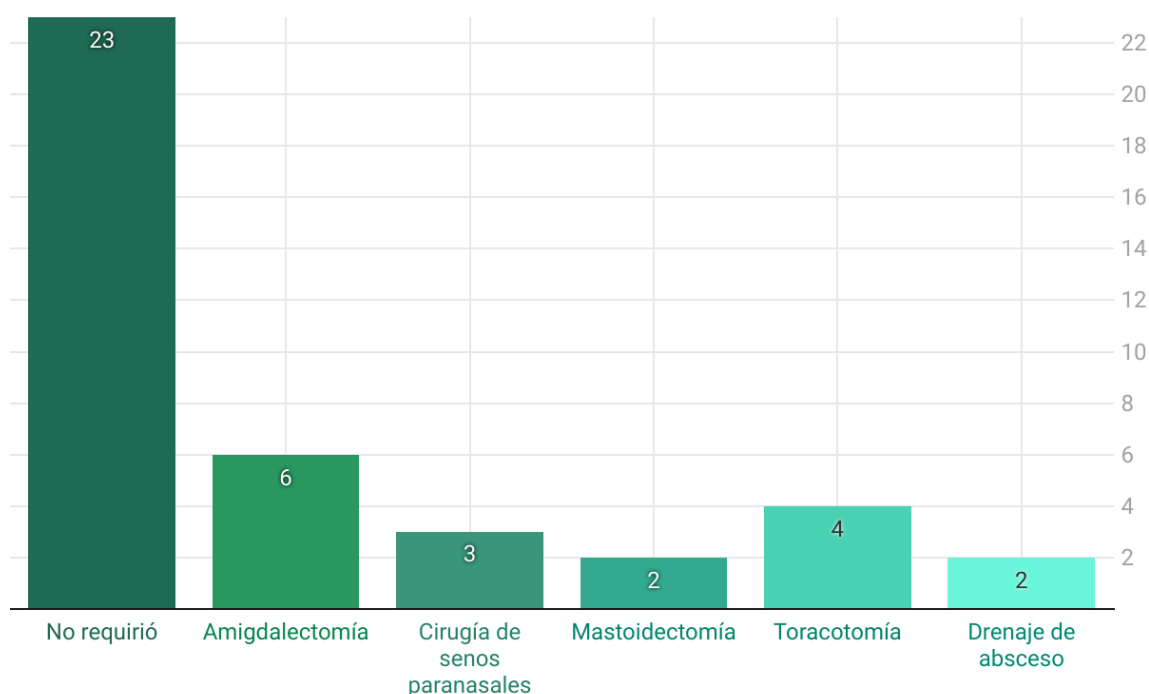


Chart: Esmeralda del Río • Created with Datawrapper

Figura 19. Distribución de procedimientos quirúrgicos en pacientes con infecciones respiratorias complicadas

En la siguiente tabla (Tabla 13), se ilustra cuáles fueron las cirugías realizadas y el tipo de infección asociada, con base en la valoración por los servicios de cirugía pediátrica y otorrinolaringología, quienes determinaban el procedimiento quirúrgico acorde al cuadro subyacente que presentaba el paciente.

Tratamiento quirúrgico en pacientes con infecciones complicadas			
Procedimiento	Tipo de infección	Pacientes	Alergia
Toracotomía con resección pulmonar	Rinosinusitis (3), Otitis media (1),	n=4	Rinitis (2), Asma (1) Alimentaria (1)
Antrostomía maxilar o endonasal	Celulitis periorbitaria (2)	n=2	Rinitis (1)
Etmoidectomía de senos paranasales	Absceso cerebral	n=1	Negada
Amigdalectomía	Faringoamigdalitis (3), Otitis media (2), Absceso faríngeo (1)	n=6	Rinitis (3)
Mastoidectomía	Mastoiditis > 4 otitis (2)	n=2	Negada
Drenaje de absceso	Absceso cerebral (1) Absceso faríngeo (1)	n=2	Negada

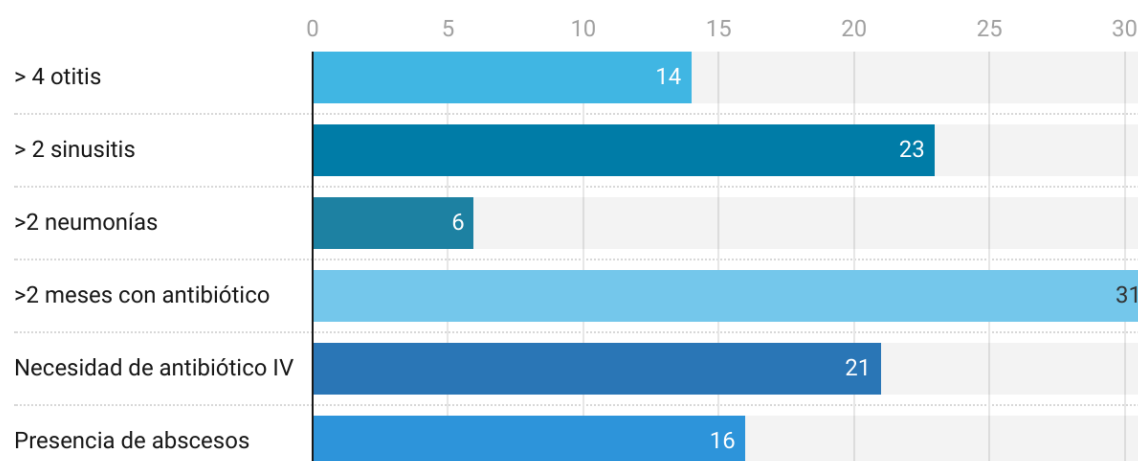
Tabla 12. Tabla de procedimientos quirúrgicos realizados en pacientes con infecciones respiratorias altas complicadas

DESCRIPCIÓN DE LOS SIGNOS DE ALARMA DE JEFFREY MODEL

Un resultado que se obtuvo a partir de la ejecución del protocolo, pese a no ser un objetivo de este, fue la identificación de los signos de alarma presentes en los pacientes con infecciones respiratorias altas complicadas. Estos signos corresponden a los estipulados por la Jeffrey Model Foundation, que suponen una guía diagnóstica de inmunodeficiencias para los expertos en salud. Para esta investigación se analizaron 6 de los 10 signos mencionados, seleccionados con base en la relación con las patologías estudiadas en la población, así como los datos disponibles en los expedientes clínicos.

Se identificó que los signos más frecuentes en la población estudiada fueron: tener más de 2 sinusitis graves al año (57.5%, n=23); llevar más de 2 meses con antibióticos con resultados poco efectivos (77.5%, n=31), y requerir de antibióticos intravenosos para mejorar síntomas (52.5%, n=21) (Figura 20).

Frecuencia de signos de Jeffrey Model en niños con infecciones respiratorias complicadas



Nota: Las frecuencias absolutas equivalen al número de pacientes en quienes se identificó en el expediente que presentaban estos signos.

Chart: Esmeralda del Río • Created with Datawrapper

Figura 20. Frecuencia de signos de Jeffrey Model en niños con infecciones respiratorias complicadas

DESCRIPCIÓN DE LOS DIAGNÓSTICOS INMUNOLÓGICOS ENCONTRADOS

Finalmente, uno de los objetivos principales era verificar, con base en la clínica y los estudios realizados, si los pacientes presentaban una alteración inmunológica, de forma particular, un error innato de la inmunidad. Con base en los criterios de inclusión, que se apoyan en los signos de alarma de Jeffrey Model, se identificó que un 55% de los pacientes de la muestra (n=22) contaban con una consulta por el servicio de inmunología por sospecha de una inmunodeficiencia. De este grupo, 7.5% (n=3) aún estaban pendientes de resultados de laboratorio para el momento de la investigación; 15% (n=6) no presentaban hipogammaglobulinemia y el 32.5% restante ya contaban con un diagnóstico (Figura 21).

Abordaje de inmunodeficiencias en pacientes con infecciones respiratorias altas complicadas

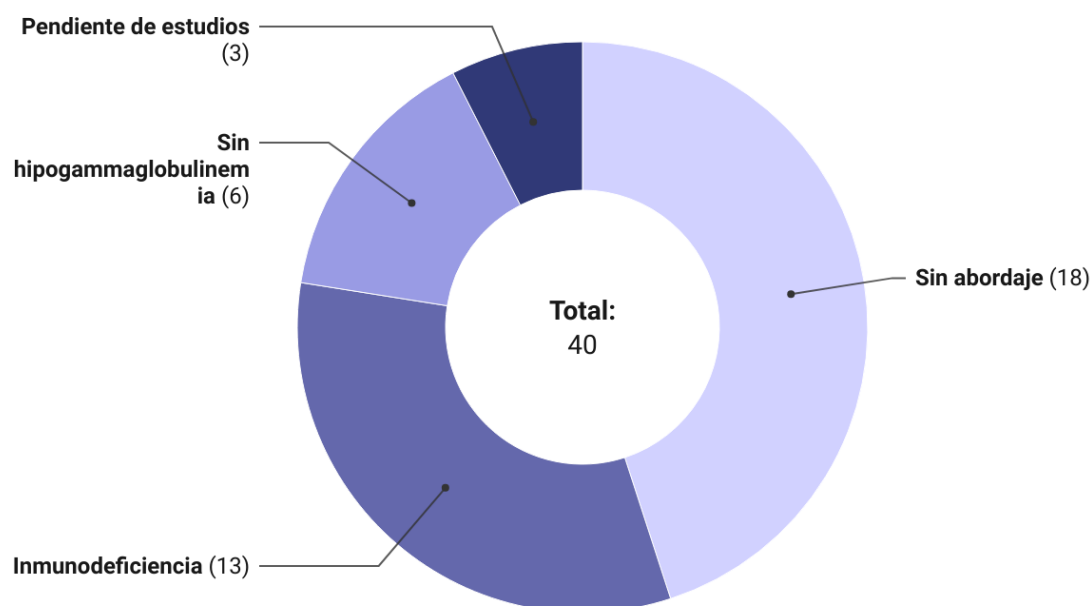


Chart: Esmeralda del Río • Created with Datawrapper

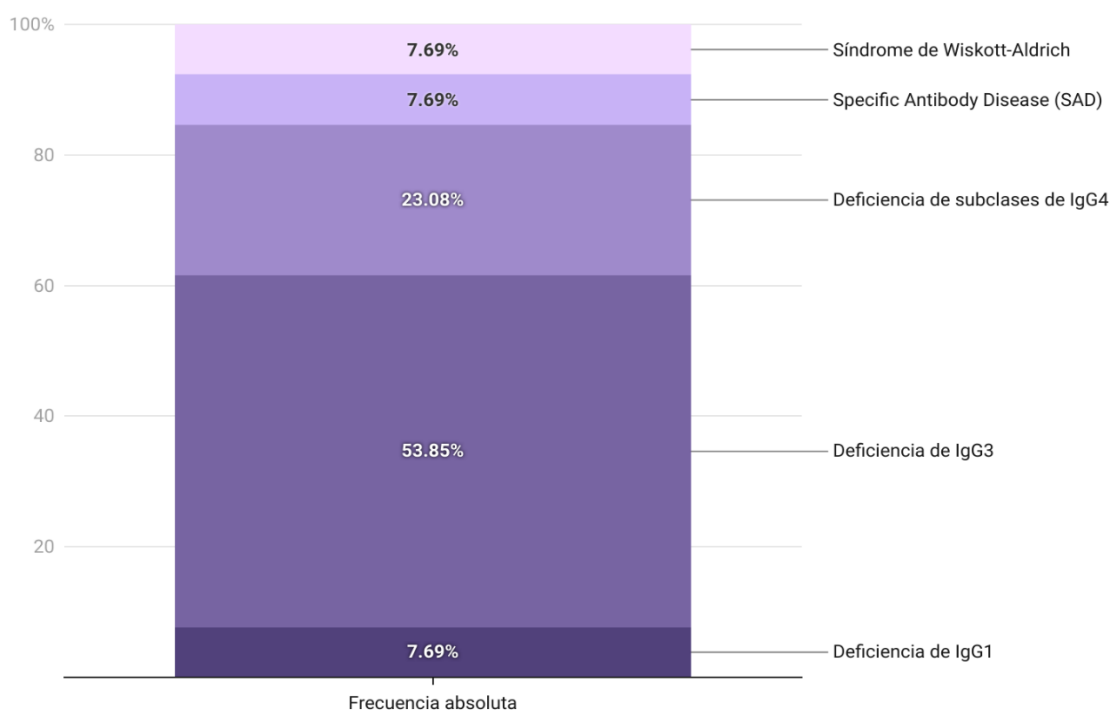
Figura 21. Abordaje de inmunodeficiencias en pacientes con infecciones respiratorias altas complicadas

De los pacientes que encontraron sin hipogammaglobulinemia, 83% (n=5) cuentan con diagnóstico de atopia con elevación de IgE (marcador Th2) y están en seguimiento por alergología. Por otro lado, dentro de este grupo también se observaron dos casos particulares:

- *Síndrome de Kartagener*: una entidad médica caracterizada por múltiples cuadros de infecciones respiratorias altas (rinosinusitis), situs inversus y discinesia ciliar primaria tipo 13.
- *Inmunodeficiencia predominantemente de anticuerpos*: masculino de 6 años quien ha presentado varios cuadros de rinosinusitis con complicación a neumonía; en sus estudios posteriores se evidenció un estatus de SAD transitorio que ha mejorado con inmunoglobulina endovenosa.

En cuanto a las inmunodeficiencias; los defectos de anticuerpos fueron el grupo mayormente encontrado en la muestra, con un valor correspondiente al 92% de los casos (n=12). De este grupo, el fenotipo identificado fue deficiencias funcionales, las cuales hacen referencia a la afectación en un subtipo de inmunoglobulina o bien, en deficiencias de anticuerpos específicos con un conteo de células B normales. Los errores innatos que se encontraron fueron los siguientes: deficiencias de subclase IgG₁ (7.7%, n=1), IgG₃ (53.8%, n=7), IgG₄ (23.1%, n=3); así también un caso de deficiencia específica de anticuerpos (SAD) equivalente al 7.7% del total. El porcentaje restante (7.7%, n=1), corresponde a un paciente diagnosticado con síndrome de Wiskott-Aldrich, un tipo de inmunodeficiencia combinada asociada a trombocitopenia, donde los pacientes presentan infecciones recurrentes (Figura 22).

Tipos de inmunodeficiencia diagnosticadas en pacientes con infecciones respiratorias altas complicadas



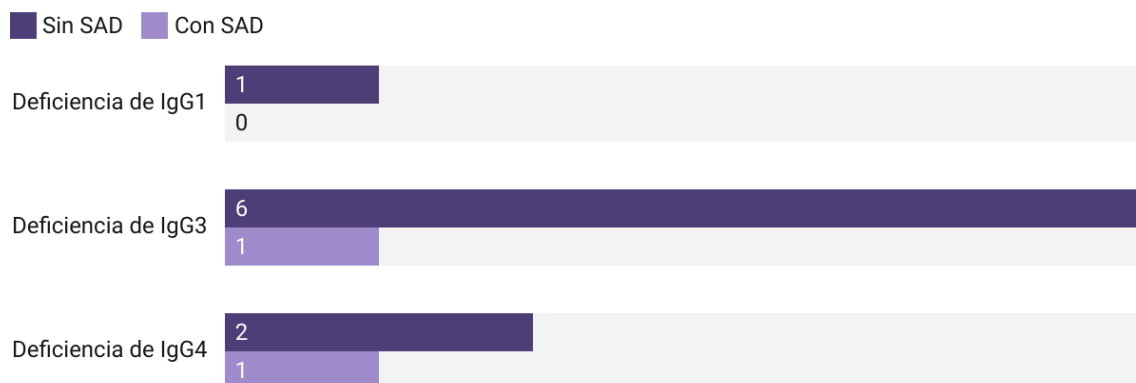
Nota: Del total de la muestra, 13 pacientes cuentan con diagnóstico de inmunodeficiencias, 84.6% (n=11) tienen deficiencias de subclases de IgG, 7.7% (n=1) tienen deficiencia específica de anticuerpos y 7.7% (n=1) corresponde a un síndrome de Wiskott-Aldrich.

Chart: Esmeralda del Río • Created with Datawrapper

Figura 22. Tipos de inmunodeficiencias diagnosticadas en pacientes con infecciones respiratorias altas complicadas

De las deficiencias de subclases de IgG, se hace una caracterización de las que cursan concomitante con SAD (Figura 23), dado que, en la literatura, se considera que esta presentación es mucho más severa y es clínicamente relevante para el diagnóstico. En la población se encontraron 2 casos, uno asociado a IgG₃ y otro con IgG₄; en ambos pacientes se refiere un diagnóstico de atopia (alergia alimentaria y asma respectivamente) y se menciona que iniciaron abordaje por presentar infecciones respiratorias recurrentes que requirieron hospitalización.

Caracterización de las deficiencias de subclases de Inmunoglobulina G



Nota: Las deficiencias de subclases que se acompañan con deficiencia de anticuerpos específicos (SAD) se suelen denominar "clínicamente significativas".

Chart: Esmeralda del Río • Source: Parker AR et al. The clinical utility of measuring IgG subclass immunoglobulins during immunological investigation for suspected primary antibody deficiencies. (2017). • Created with Datawrapper

Figura 23. Caracterización de las deficiencias de subclases de IgG

ANÁLISIS INFERENCIAL DE LOS RESULTADOS

Una vez presentada la estadística descriptiva de los datos arrojados en la investigación, corresponde realizar un análisis de las variables cualitativas para establecer asociaciones entre las características clínicas e inmunológicas y la gravedad de las infecciones respiratorias. Para ello, se utilizaron tablas de contingencia, pruebas con Chi cuadrada y pruebas T de student para una muestra que ilustran el grado de relación que existe entre las variables.

SIGNIFICANCIA DE LA PRESENTACIÓN CLÍNICA EN PACIENTES CON O SIN DIAGNÓSTICO DE ERROR INNATO DE LA INMUNIDAD

Las características clínicas que presentaron los pacientes permitieron observar el tipo de infección y el grado de severidad al que llegaron. No obstante, para valorar estadísticamente cuáles son los signos o síntomas que más se relacionan con las inmunodeficiencias, se realizó una prueba T de student de una muestra en el grupo de pacientes con diagnóstico y sin diagnóstico, donde se comparó que la media fuera diferente de 0. En ambos se puede observar que la clínica es altamente sugestiva de infecciones complicadas, pero, en el caso de los pacientes sin inmunodeficiencias, la tos fue un síntoma que se presentó con mayor relevancia, mientras que, en las inmunodeficiencias, la fiebre y la supuración son más sugestivas (Tabla 13).

		Pacientes sin inmunodeficiencias		Pacientes con inmunodeficiencias	
		Estadístico	p	Estadístico	p
Fiebre	T de Student	3	0.003	5	<.001
Rinorrea	T de Student	9	<.001	12	<.001
Congestión	T de Student	9	<.001	8	<.001
Tos	T de Student	4	<.001	2	0.082
Estornudos	T de Student	3	0.003	3	0.008
Sibilancias	T de Student	3	0.003	2	0.04
Disnea	T de Student	2	0.022	3	0.008
Dolor localizado	T de Student	7	<.001	5	<.001
Otalgia	T de Student	4	0.001	3	0.018
Perforación timpánica	T de Student	3	0.006	2	0.04
Supuración	T de Student	5	<.001	4	<.001

Nota. $H_a: \mu \neq 0$

Table: Esmeralda del Río • Created with Datawrapper

Tabla 13. Comparación de las características clínicas, mediante prueba t de una muestra, en pacientes con y sin inmunodeficiencias.

FACTORES DE RIESGO CON EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento en última instancia para mejorar los síntomas de las infecciones respiratorias es la cirugía, por lo cual, los pacientes que requirieron de esta alternativa, se considera que presentaban un cuadro clínico de mayor severidad. Para efectuar este análisis se realizaron tablas de contingencia, las cuales muestran que 23.5% (n=4) de los pacientes con desenlace quirúrgico presentaban esquema de vacunación incompleto, 29.4% (n=5), tabaquismo pasivo y 88.2%, hacinamiento (Tablas 14,15,16).

Asociación entre vacunas y tratamiento quirúrgico			
	Si QX	No QX	Total
Esquema completo	13	18	31
Esquema incompleto	4	5	9
Total	17	23	40

Tabla 14. Tabla de contingencia entre vacunas y tratamiento quirúrgico

Asociación entre tabaquismo y tratamiento qx.			
	Si QX	No QX	Total
Tabaquismo	5	4	9
No tabaquismo	12	19	31
Total	17	23	40

Tabla 15. Tabla de contingencia entre tabaquismo y tratamiento quirúrgico

Asociación entre hacinamiento y tratamiento qx.			
	Si QX	No QX	Total
Hacinamiento	15	23	38
Negado	2	0	2
Total	17	23	40

Tabla 16. Tabla de contingencia entre hacinamiento y tratamiento quirúrgico

Posterior a ello, se hizo una prueba de Chi cuadrada de cada uno de los factores de riesgo con el tratamiento quirúrgico para valorar su asociación, encontrando que tanto la vacunación incompleta como el hacinamiento representan un factor determinante para complicación de infecciones respiratorias que requieran tratamiento quirúrgico (Tabla 17).

Prueba de χ^2 de factores de riesgo y tratamiento qx			
	Valor	gl	p
Vacunas Incompletas	5.56	1	0.018
Tabaquismo pasivo	3.56	1	0.059
Hacinamiento	10.9	1	<.001

Tabla 17. Tabla de asociación entre factores de riesgo y tratamiento quirúrgico mediante la prueba de χ^2 de bondad de ajuste.

Para valorar una asociación estadísticamente significativa de los factores de riesgo en los grupos de inmunodeficiencias y no inmunodeficiencias, se realizó una prueba t de student de una muestra donde se observó que, para ambos grupos, tener una cartilla de vacunación incompleta es un factor de riesgo para complicación de infecciones respiratorias altas. Por otro lado, el hacinamiento y el tabaquismo pasivo son factores más determinantes en el grupo sin diagnóstico de inmunodeficiencias (Tabla 18).

		Pacientes sin inmunodeficiencias		Pacientes con inmunodeficiencias	
		Estadístico	p	Estadístico	p
Cartilla incompleta	T de Student	2.43	0.022	2.31	0.04
Tabaquismo	T de Student	2.73	0.011	1.9	0.082
Hacinamiento	T de Student	18.03	<.001	-	-

Nota. $H_a: \mu \neq 0$

Table: Esmeralda del Río • Created with Datawrapper

Tabla 18. Comparación de los factores de riesgo, mediante prueba t de una muestra, en pacientes con y sin inmunodeficiencias.

Otra variable que se analizó como factor de riesgo fue la enfermedad alérgica. Se encontró que 47% de los pacientes con tratamiento quirúrgico presentaban una enfermedad alérgica (Tabla 19). Al realizar una prueba de Chi cuadrada, se observó que una relación estadísticamente significativa entre asma y el tratamiento quirúrgico (Tabla 20).

Asociación entre tratamiento quirúrgico y alergias			
	Con alergia	Sin alergia	Total
Si cirugía	8	9	17
No cirugía	19	4	23
Total	27	13	40

Tabla 19. Tabla de contingencia entre alergias y tratamiento quirúrgico

Prueba de X^2 de alergias y tratamiento quirúrgico			
	Valor	gl	p
Alergias	4.57	1	0.033
Asma	14.2	1	<.001
Rinitis	0.889	1	0.346

Tabla 20. Tabla de asociación entre alergia y tratamiento quirúrgico mediante la prueba de x^2 de bondad de ajuste.

ENFERMEDAD ALÉRGICA Y SU RELACIÓN CON INMUNODEFICIENCIAS

Uno de los objetivos de este estudio fue relacionar las alergias con los errores innatos de la inmunidad, para ello, se utilizaron tablas de contingencia, las cuales arrojan que 84.6% de los pacientes con inmunodeficiencias (n=11) presenta una enfermedad alérgica (Tablas 21,22,23).

Asociación entre alergias y EI			
	Con EI	Sin EI	Total
Con alergias	11	16	27
Sin alergias	2	11	13
Total	13	27	40

Tabla 21. Tabla de contingencia entre alergias e inmunodeficiencias

Asociación entre rinitis y EII			
	Con EII	Sin EII	Total
Si rinitis	6	8	14
No rinitis	7	19	26
Total	13	27	40

Tabla 22. Tabla de contingencia entre rinitis e inmunodeficiencias

Asociación entre asma y EII			
	Con EII	Sin EII	Total
Si asma	4	8	12
No asma	9	19	28
Total	13	27	40

Tabla 23. Tabla de contingencia entre asma e inmunodeficiencias

A continuación, se realizaron pruebas de Chi cuadrada entre rinitis, asma y cada una de las inmunodeficiencias encontradas en el protocolo (Tabla 23), observando que, todos los errores innatos de la inmunidad presentan una enfermedad atópica asociada con significancia estadística.

Alergias	Inmunodeficiencia									
	IgG ₁		IgG ₃		IgG ₄		SAD		Wiskott	
	x ²	p	x ²	p	x ²	p	x ²	p	x ²	p
Rinitis	10.3	0.001	2.57	0.109	10.3	0.001	14.0	<.001	14.0	<.001
Asma	12.0	<.001	8.33	0.004	5.33	0.021	5.33	0.021	12.0	<.001

Tabla 24. Tabla de asociación entre alergias y las deficiencias de anticuerpos mediante la prueba de x² de bondad de ajuste.

IDENTIFICACIÓN DE LOS SIGNOS DE JEFFREY MODEL Y SU ASOCIACIÓN CON INMUNODEFICIENCIAS

Con el estudio de esta variable, se planteó el objetivo de explorar cuáles de los signos de alarma presentes en los niños con infecciones respiratorias altas complicadas se relacionaba con el desarrollo de una inmunodeficiencia primaria. Para ello, se realizaron pruebas de Chi cuadrada de cada signo con las distintas inmunodeficiencias presentes en la población; con lo anterior, se identificó que tener más de 2 meses con antibiótico poco efectivo y más de 2 episodios de sinusitis graves al año ($\chi^2=20.2$ $p<0.001$ y $\chi^2=15.7$ $p<0.001$ respectivamente) son los signos más sobresalientes para sospechar de un error innato de la inmunidad de tipo humoral (Tabla 24).

Signos de alarma de Jeffrey	Inmunodeficiencia									
	IgG ₁		IgG ₃		IgG ₄		SAD			
	x ²	p	x ²	p	x ²	p	x ²	p	x ²	p
Más de 4 otitis	14.0	<.001	7.14	0.008	10.3	<.001	7.14	0.008	14.0	<.001
Más de 2 sinusitis	19.2	<.001	9.78	0.002	12.6	<.001	15.7	<.001	19.2	<.001
2 meses con antibiótico	31.0	<.001	9.32	0.002	20.2	<.001	20.2	<.001	27.1	<.001
Más de 2 neumonías	6.0	0.014	0.66	0.414	2.67	0.102	0.66	0.414	6.00	0.014
Antibióticos IV	21.0	<.001	8.05	0.005	13.8	<.001	10.7	<.001	17.2	<.001
Presencia de abscesos	16.0	<.001	4.00	0.046	16.0	<.001	12.3	<.001	16.0	<.001

Tabla 25. Tabla de asociación de los signos de alarma con las deficiencias de anticuerpos mediante la prueba de χ^2 de bondad de ajuste.

DISCUSIÓN

Las infecciones respiratorias altas comprenden 90% de todas las infecciones del tracto respiratorio y engloban los cuadros de rinofaringitis, rinosinusitis, faringoamigdalitis y otitis media (83). Son extremadamente comunes en la población pediátrica y se asocian a una morbilidad significativa cuando se presentan con recurrencia y son tratadas en países en desarrollo (84). En este protocolo, se hizo un énfasis en la descripción de las infecciones del tracto superior que, por su evolución, tuvieron complicaciones que no suelen conformar parte de la historia natural de la enfermedad.

Dentro de las variables del estudio, se identificó que la mayoría de los pacientes que presentaron estas infecciones complicadas se encuentran en la etapa escolar (57.5%, n=23) siendo la edad más frecuente 6-7 años (n=13), sin encontrar distinción en cuanto al sexo, dado que se presentaron en hombres y mujeres en igual proporción (n=20). Esto se asemeja a los datos encontrados por Metz *et al* (85), quienes identificaron que 95% de los pacientes menores de 7 años desarrollaron complicaciones de IVRA tales como mastoiditis, meningitis y abscesos intracraneales, periauriculares o periorbitarios después de la pandemia COVID-19 (p=0.026).

Respecto a las características clínicas; de los expedientes revisados en nuestro protocolo, 40% (n=16) reportaron un diagnóstico de rinosinusitis en la primera consulta de valoración; consistente con los síntomas más frecuentemente mencionados: rinorrea (80%, n=32), congestión (77.5%, n=31) y dolor localizado “cefalea” (65%, n=26). Lo anterior, difiere con los datos en mencionados por el Instituto Mexicano del Seguro Social (86), quien en su estudio de prevalencia de virus no tipo influenza en IVRA, encontraron que los síntomas prevalentes en su población de estudio fueron: tos 91%, disnea 80.4% y fiebre 73%.

El estudio microbiológico de las infecciones se ha vuelto más complejo desde la introducción del concepto de “ecosistema respiratorio”, el cual hace referencia a que el tracto respiratorio es un microbioma heterogéneo donde el equilibrio radica en la presencia de bacterias hospederas específicas y su interacción con distintas condiciones externas, fisicoquímicas e inmunológicas propias del huésped. Por tanto, las enfermedades son consecuencia de una disbiosis causada por: exposición a un patógeno, interacciones virus-bacteria o bacteria-bacteria y factores de riesgo externos, que pueden provocar inflamación y daño en el epitelio respiratorio (87).

En nuestro protocolo, se observó que en 57.5% de pacientes (n=23) se realizaron cultivos o PCR (panel viral epidemiológico) para determinar el agente causal, de los cuales sólo en un caso hubo detección de virus SARS-CoV-2. Lo anterior difiere de lo encontrado en la literatura, porque se menciona que hasta un 80% de los casos de IVRA corresponden a causa viral (86). Esto puede deberse a que no hay protocolo existente en el Hospital Infantil de Morelia para realizar panel viral a todos los niños y, que las patologías investigadas en nuestra población son complicaciones – probablemente – secundarias a una sobreinfección bacteriana.

El patógeno más encontrado en las unidades de observación fue *Streptococcus pneumoniae* en un 25% de los casos (n=5), el cual se reportaba tanto en cultivos de abscesos, como en muestras de expectoración y exudado. Esta bacteria Gram positiva es ampliamente reconocida como agente causal de diversas enfermedades del tracto respiratorio y, acorde a una revisión sistemática por Claassen-Weitz *et al* (87), tiene una prevalencia en cultivos de hasta 62% en los casos a comparación de los controles. No obstante, su asociación más significativa corresponde con las infecciones del tracto respiratorio bajo dado que, al valorar los estudios que utilizaron cultivos previos al uso de antibióticos empíricos, encontraron un OR agrupado de 1,41 (IC del 95%: 1,04-1,90).

Con respecto a los hallazgos histopatológicos de *Actinomyces spp*, en la literatura se reporta que la presencia de esta bacteria en la amigdalitis crónica no es estadísticamente significativa en comparación con los pacientes con hipertrofia y síndrome de apnea obstructiva del sueño (88); sin embargo, otros autores subrayan que su papel etiológico es especialmente relevante en las amigdalitis resistentes a antibióticos, por lo que infieren que *Actinomyces* sea la causa del tratamiento médico poco efectivo (89).

En línea con el dato anterior, en nuestra muestra se encontró que en 70% de los expedientes (n=28) se menciona que hubo un tratamiento “ineficiente” al tener más de 2 meses con antibióticos sin mejoría de los síntomas. Si bien, este protocolo se encuentra limitado porque en los expedientes no se mencionan las causas por las cuales el tratamiento médico no resolvió el problema, se consideran varias aristas. Acorde a Li et al, el uso público “irracional” de antibióticos suele deberse a distintos factores como: reconocimiento de un “cuadro severo de infección” previo a una consulta por un experto; automedicación con base en experiencias pasadas; acceso a los fármacos sin prescripción médica y la pobre adherencia al tratamiento asociado a confusión del paciente, poca confianza al médico o por “mejoría clínica” valorada por el paciente (90).

Los fármacos mayormente indicados fueron amoxicilina/ ácido clavulánico (36%, n=10) y amoxicilina (14%, n=4), lo cual es consistente con los medicamentos aprobados por las academias de pediatría alrededor del mundo. Sin embargo, hay que considerar que, acorde al Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique de la Société Française de Pédiatrie (GPIP-SFP), fármacos como amoxicilina/ clavulanato o las cefalosporinas deberían dejarse a reserva porque su espectro es “inescesariamente amplio”. También recalca que la prescripción de antibióticos debe limitarse únicamente a casos donde haya una detección previa de antígenos contra *Streptococcus* o bien, cuando haya datos de severidad como fiebre, supuración purulenta o factores de riesgo como alergias o cardiopatías (91).

Respecto a los factores de riesgo, en nuestro estudio se identificó que algunas situaciones como estar expuesto a humo de tabaco (T student 2.33, $p=0.022$), el hacinamiento (T student 18.33, $p<.001$) y tener un esquema incompleto de vacunación (T student 2.43, $p=0.011$) tienen una asociación significativa en el grupo de pacientes sin inmunodeficiencias; en contraste con los pacientes con errores innatos de la inmunidad, donde únicamente el esquema incompleto (T student 2.34, $p=0.04$) tiene una asociación relevante. Esto puede explicarse porque en los pacientes con deficiencias de anticuerpos, dada la alteración en la respuesta inmune humoral, las infecciones pueden ser más complicadas de lo usual, independientemente de los factores de riesgo.

Un estudio de la Sociedad de Investigación Pediátrica Europea encontró que, en los pacientes con deficiencias de anticuerpos, principalmente IgA e IgG₄ (prevalentes en su población), no existía asociación entre la asistencia a guardería ($p=0.74$), tabaquismo pasivo ($p=0.30$) o convivencia con hermanos ($p=0.59$) con los pacientes con estas inmunodeficiencias; dato que coincide con los resultados de nuestro protocolo. En cambio, había una relación significativa con los antecedentes de prematuridad ($p=0.02$) e historia familiar de infecciones respiratorias recurrentes ($p=0.08$) (92).

La enfermedad alérgica es considerada una de las múltiples manifestaciones de las inmunodeficiencias primarias y, aunque se pueden observar casos concomitantes con relativa frecuencia, en pocas ocasiones se hace una búsqueda intencionada. Kristen Sokol y Joshua Milner describen que la alergia en un contexto de inmunodeficiencia es una “combinación curiosa”, dado que el paciente debe tener una alteración inmunológica lo suficientemente importante para conducir a una susceptibilidad a infecciones pero, a la vez mantenerse intacta para permitir el desarrollo de una enfermedad alérgica (93).

Síndromes como Wiskott-Aldrich o el síndrome de Hiper IgE se han distinguido por presentar eccema dentro de su espectro de manifestaciones clásicas; sin embargo, en los últimos años se ha visto que hay otros errores de la inmunidad que también se asocian con atopia.

Por ejemplo, un estudio de cohortes de pacientes con SCID por deficiencia de ADA de inicio temprano mostró que 56% de sus pacientes presentaban enfermedad alérgica de las cuales, sus manifestaciones más frecuentes fueron rinitis (50%) y asma alérgica (22.2%) (94). En nuestro país, en un hospital de tercer nivel, se realizó un estudio retrospectivo - observacional donde se describió el seguimiento de 10 pacientes con diagnóstico confirmado de inmunodeficiencias. Entre sus resultados, encontraron que la enfermedad alérgica se identificó en 90% de su población, donde las manifestaciones más frecuentes eran, nuevamente, rinitis y asma alérgicas con 50% y 30% respectivamente (95).

De manera similar, en nuestra investigación se identificó que 84.6% de los pacientes con inmunodeficiencias (n=11) tienen registrado en sus expedientes un diagnóstico de atopia, donde las enfermedades con mayor prevalencia son rinitis alérgica (54.5%, n=6), asma (36.5%, n=4) y alergia alimentaria mixta (9%, n=1). Al realizar pruebas con Chi cuadrada, se encontró que todas las inmunodeficiencias encontradas en nuestra población tenían una asociación significativa con rinitis y asma alérgicas, siendo las más relevantes la relación de rinitis con la deficiencia específica de anticuerpos (SAD) ($\chi^2=14.0$, $p < .001$) y asma con la deficiencia de IgG₁ ($\chi^2=12.0$, $p < .001$).

Cuando un niño es referido al hospital por presentar infecciones respiratorias altas con datos de complicación, los diagnósticos diferenciales usualmente se enfocan a encontrar malformaciones estructurales o patógenos particulares previo a realizar un tamizaje inmunológico. Para este protocolo, se utilizaron algunos de los datos de alarma establecidos por Jeffrey Model, como punto de partida para identificar cuáles pacientes podrían estar cursando con un error innato de la inmunidad. Nuestro análisis arrojó que tener más de 2 meses con antibiótico poco efectivo y más de 2 episodios de sinusitis graves al año ($\chi^2=20.2$, $p<0.001$ y $\chi^2=15.7$, $p<0.001$ respectivamente) son los signos más sobresalientes para sospechar de un error innato de la inmunidad de tipo humoral.

Estos resultados son semejantes a un estudio prospectivo realizado por la Universidad de Necmettin Erbakan (96), el cual evaluó si los signos de alarma de JMF para inmunodeficiencias primarias se podrían utilizar para las secundarias. Ellos identificaron que presentar más de 4 otitis en un año, más de 2 sinusitis en un año y un historial familiar de IDP tenía una significancia mayor en el grupo de IDP primarias que en las secundarias y el grupo control ($p < .001$). Asimismo, tener más de 2 meses con antibiótico poco efectivo y presentar abscesos recurrentes era estadísticamente más significativo en el grupo de inmunodeficiencias que en el grupo control ($p < .001$).

Con el análisis anterior, y en línea con el objetivo principal de esta investigación, un punto relevante a valorar fue el diagnóstico de un error innato de la inmunidad. En nuestra población se observó que tener una rinosinusitis recurrente, que presenta una respuesta poco efectiva al tratamiento indicado, puede conducir a complicaciones graves como la presencia de celulitis peri orbitarias ($n=3$) y abscesos cerebrales ($n=2$). Acorde al Consenso Internacional de Alergología y Rinología sobre Rinosinusitis (ICAR-RS en inglés) (97), se considera necesario realizar estudios inmunológicos, pruebas de alergias y cultivos bacterianos a todo niño que presente más de cuatro episodios de sinusitis en un año dado que, se ha demostrado que más del 50% de pacientes con esta patología, tienen una disfunción inmune subyacente (98).

Mandava *et al* (99) refieren en su revisión sistemática, que actualmente existe una falta de evidencia de alto nivel que aborde el estudio de inmunodeficiencias en pacientes con rinosinusitis, debido a que la mayoría son estudios observacionales que oscilan entre niveles 3 o 4 de evidencia. No obstante, hacen mención que gran parte de los artículos que analizaron recomiendan realizar estudios inmunológicos, principalmente niveles de inmunoglobulinas, subclases de IgG, así como la prueba diagnóstica con vacunación; ya que se ha observado que muchos de los pacientes con enfermedades sinopulmonares tienen asociación con inmunodeficiencias humorales como deficiencias de subclases de IgG, sDIgA y agammaglobulinemia.

Nuestra investigación arrojó que de todas las infecciones respiratorias altas complicadas (n=40), 32.5% (n=13) corresponde a pacientes que tienen un error innato de la inmunidad. Esto equivale al 1.1% de todos los casos de IVRA observados en el hospital en un periodo de 2 años. Las inmunodeficiencias más frecuentes en nuestra población fueron las deficiencias de subclases de IgG, principalmente la deficiencia aislada de IgG₃ (53.8% de todas las inmunodeficiencias, n=7), la cual se ha visto que está relacionada con las respuestas contra patógenos como *Streptococcus spp*, *Moraxella catarrhalis* y VSR.

Un hallazgo importante, fue que, dentro de las deficiencias de IgG, se encontró que hubo dos casos que se consideraron “clínicamente relevantes”, que quiere decir que cursan con una deficiencia específica de anticuerpos (SAD) concomitante. Este dato se concuerda con lo mencionado por Kim *et al* (100), los cuales mencionan que la SAD puede diagnosticarse en pacientes con niveles normales de IgG, así como en aquellos con deficiencia de IgG, lo que implica que las respuestas restringidas a los antígenos polisacáridos de *Streptococcus pneumoniae* suelen existir en pacientes con deficiencia predominante de anticuerpos.

INTERVENCIONES PROPUESTAS

Una vez expuesto la problemática y analizado los resultados, la presente investigación propone realizar los siguientes proyectos y recomendaciones a fin de que se amplíe este campo de la medicina y los pacientes del Hospital Infantil de Morelia, sean beneficiados con mejoras en su atención:

PROTOCOLOS PROPUESTOS

Análisis de la inmunidad humoral en los pacientes con infecciones respiratorias altas complicadas. Nuestro estudio reportó que 45% de los pacientes de nuestra muestra aún no tenían una consulta por el servicio de inmunología pese a tener signos de alarma sugestivos de una inmunodeficiencia.

Por lo cual, este estudio propone que se realicen estudios inmunológicos tales como medición de inmunoglobulinas, subclases de inmunoglobulinas o una prueba de antígenos contra polisacáridos de *Streptococcus*, con el objetivo de que compruebe la hipótesis de que estos niños tienen una alteración en el sistema inmunitario que condiciona una complicación de su enfermedad.

Asociación entre el esquema de vacunación y la presentación de infecciones respiratorias. En este protocolo se observó que, tanto para pacientes con inmunodeficiencias como sin ellas, el hecho de que se tuviera un esquema de vacunación incompleto se puede contemplar como un factor de riesgo para desarrollar una infección complicada. Por lo cual realizar un estudio de esta índole permitiría afianzar la importancia de la salud preventiva.

RECOMENDACIONES

- A todo niño con más de **dos cuadros de rinosinusitis** en menos de un año que tenga una **respuesta al tratamiento** médico **poco efectiva**, solicitar estudios inmunológicos, principalmente niveles de inmunoglobulinas y subclases de IgG y referir con un inmuno-alergólogo pediatra.
- Evaluar, de manera intencionada, la presencia de una **enfermedad alérgica** en pacientes que tengan un diagnóstico de inmunodeficiencia.
- Considerar los **signos de alarma de Jeffrey Model** como una “sospecha clínica” por parte de los médicos de primer contacto, a fin de favorecer un diagnóstico oportuno de las inmunodeficiencias humorales.

CONCLUSIONES

La pediatría es un área de la medicina donde las enfermedades que usualmente vemos en los adultos pueden tener un giro inesperado al manifestarse en un niño; las causas que comúnmente asociamos pueden tener un trasfondo distinto que es digno de estudiar e investigar. Es por ello, que el objetivo de este protocolo fue describir cómo se presentaban las infecciones respiratorias altas en los niños cuando tenían datos de complicación y analizar su relación con las inmunodeficiencias.

En la población del Hospital Infantil, se observó que las principales infecciones potencialmente graves son las rinosinusitis, las cuales se manifiestan usualmente en niños de seis a siete años con rinorrea, congestión nasal y dolor localizado. En la mayoría de estas infecciones, cuando existe un proceso de sobreinfección bacteriana, se va a aislar a *Streptococcus pneumoniae*, reiterando nuevamente su prevalencia como patógeno principal del tracto respiratorio.

Cuando los niños no cursan con una deficiencia de anticuerpos, los factores de riesgo como la convivencia con hermanos o acudir a la escuela pueden ser determinantes para favorecer una complicación como tener celulitis peri orbitaria, un absceso cerebral o bien, requerir de un procedimiento quirúrgico para aliviar los síntomas. Por otro lado, se identificó que el esquema de vacunación incompleto representa un riesgo para niños con y sin errores innatos de la inmunidad, por lo que se reitera su importancia para preservar la salud colectiva e individual de nuestra población mexicana.

En la región centro-occidente de México, es decir, en la población que acude al Hospital Infantil de Morelia, las inmunodeficiencias más frecuentes que se asocian a infecciones respiratorias altas complicadas son las deficiencias funcionales de anticuerpos, en particular las deficiencias de subclases de IgG aisladas y la deficiencia específica de anticuerpos (SAD).

Los principales signos de alarma que en el primer nivel de atención se deben examinar en los pacientes para referir a un inmunólogo pediatra son: tener más de 2 episodios de sinusitis en un año y más de 2 meses con antibiótico sin mejoría de los síntomas; tomando en cuenta que estos medicamentos sólo se pueden administrar si hay datos de severidad como fiebre, descarga muco-purulenta o presentar factores de riesgo como atopia.

La enfermedad alérgica, en particular la rinitis y el asma, se reconocen como una expresión particular de las inmunodeficiencias dada su asociación significativa con las deficiencias de subclases IgG1 e IgG3, así como con la deficiencia específica de anticuerpos; por lo que debe considerarse dentro de la anamnesis al abordar a un niño con sospecha de deficiencia de inmunidad humoral.

REFERENCIAS

1. Sherris J, Ahmad N, Plorde J, Lawrence D. Infecciones de vías respiratorias . In: Kenneth R, C. George R, editors. Microbiología Médica. 5th ed. McGrawHill; 2010. p. 694–702.
2. Díaz H, García F, De Santillana SP, Sánchez S, Sandoval AM, Zavala JA. Diagnóstico y manejo de la infección aguda de vías aéreas superiores en pacientes mayores de 3 meses hasta 18 años de edad. Lagunas AL, Rábago M del R, editors. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2016.
3. Cuppari C, Colavita L, Miraglia Del Giudice M, Chimenz R, Salpietro C. Recurrent respiratory infections between immunity and atopy. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2020;31(S24):19–21.
4. PROGRAMA DE ACCION ESPECIFICO DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS AGUDAS. Prevención Y Control De Infecciones Respiratorias Agudas (Neumonías, Influenza Y Covid-19). Secretaria De Salud. 2021;1–54.
5. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Ensanut Continua 2023) e indicadores de salud, desarrollo infantil temprano y nutrición de la primera infancia de Sinaloa. 2023;
6. Echevarría AM. El niño con infecciones de repetición. *Pediatría Integral*. 2018;22(5):219–28.
7. Ruiz Contreras J. Inmunología básica. Aproximación a las inmunodeficiencias primarias. *Pediatría Integral*. 2014;18(3):183–92.
8. Pappas DE, Hendley JOwen. UpToDate. 2022. p. 1–12 The common cold in children: Clinical features and diagnosis. Available from: https://www.uptodate.com/contents/the-common-cold-in-children-clinical-features-and-diagnosis?search=the-common-cold&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4
9. de la Flor i Brú J. Infecciones de vías respiratorias altas-1: resfriado común. *Pediatría Integral*. 2022;26(6):332–9.
10. López SMC, Williams J V. Rhinoviruses. In: Kliegman R, Blum N, Shah S, St. Geme III, Tasker R, Wilson K, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 21st ed. Philadelphia; 2020. p. 1741–2.
11. Pappas DE. The Common Cold. 2020;(January):199–202. Available from: www.expertconsult.com.
12. López SMC, Williams J V. Resfriado Común. In: Kliegman R, Blum N, Shah S, St. Geme III, Tasker R, Wilson K, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed. Philadelphia : Elsevier; 2020. p. 2185–8.
13. Fokkens WJ. Rinitis y rinosinusitis pediátricas [Internet]. *Otorrinolaringología pediátrica*. Elsevier España; 2020. 220–243 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-84-9113-525-8/00017-9>
14. Rojas O V, Ruz M P, Valdés P C. Chronic rhinosinusitis in children: review of the evaluation and current management. *Rev otorrinolaringol cir cabeza cuello* [Internet]. 2020;80(2):237–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29845321/>

15. Gilani S, Shin JJ. The Burden and Visit Prevalence of Pediatric Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)*. 2017 Dec 1;157(6):1048–52.
16. Kansen HM, Lebbink MA, Mul J, van Erp FC, van Engelen M, de Vries E, et al. Risk factors for atopic diseases and recurrent respiratory tract infections in children. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(11):3168–79.
17. Pappas DE, Hendley JO. Sinusitis . In: Kliegman R, Blum N, Shah S, St. Geme III, Tasker R, Wilson K, editors. *Nelson textbook of pediatrics* . 21st ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 2188–92.
18. Tekes A, Palasis S, Durand DJ, Pruthi S, Booth TN, Desai NK, et al. ACR Appropriateness Criteria® Sinusitis-Child. *Journal of the American College of Radiology*. 2018 Nov 1;15(11):S403–12.
19. Sur DKC and LPM. Antibiotics and upper respiratory tract infection. *American Family Physician*. 2022;106(6):628–36.
20. Mayorga-Butrón JL, de la Torre-González C, Boronat-Echeverría N, Aguirre-Mariscal H, Montaña-Velázquez BB, Figueroa-Morales MA, et al. Clinical practice guidelines for diagnosis and management of acute otitis media in children. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2022;79(Supl 1):1–31.
21. El Feghaly RE, Nedved A, Katz SE, Frost HM. New insights into the treatment of acute otitis media. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2023;21(5):523–34.
22. Bardach A, Ciapponi A, Garcia-Marti S, Glujovsky D, Mazzone A, Fayad A, et al. Epidemiology of acute otitis media in children of Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis. Vol. 75, *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2011. p. 1062–70.
23. Cheng X, Sheng H, Ma R, Gao Z, Han Z, Chi F, et al. Allergic rhinitis and allergy are risk factors for otitis media with effusion: A meta-analysis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017 Jan 1;45(1):25–32.
24. Jamal A, Alsabea A, Tarakme M, Safar A. Etiology, Diagnosis, Complications, and Management of Acute Otitis Media in Children. *Cureus*. 2022 Aug 15;
25. Suzuki HG, Dewez JE, Nijman RG, Yeung S. Clinical practice guidelines for acute otitis media in children: A systematic review and appraisal of European national guidelines. Vol. 10, *BMJ Open*. BMJ Publishing Group; 2020.
26. Sykes E, Wu V, Beyea M, Simpson M, Beyea J. Pharyngitis.
27. Pellegrino R, Timitilli E, Verga MC, Guarino A, Iacono I Dello, Scotese I, et al. Acute pharyngitis in children and adults: descriptive comparison of current recommendations from national and international guidelines and future perspectives. *Eur J Pediatr*. 2023;182(12):5259–73.
28. Mustafa Z, Ghaffari M. Diagnostic Methods, Clinical Guidelines, and Antibiotic Treatment for Group A Streptococcal Pharyngitis: A Narrative Review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10(October):1–10.
29. Willis BH, Coomar D, Baragilly M. Comparison of centor and mcisaac scores in primary care: A meta-analysis over multiple thresholds. *British Journal of General Practice*. 2020;70(693):E245–54.
30. Krüger K, Töpfner N, Berner R, Windfuhr J, Oltrogge JH. Halsschmerzen. *Dtsch Arztebl Int*. 2021 Mar 19;118(11):188–94.

31. Wald ER. Tonsillectomy and/or adenoidectomy in children: Indications and contraindications. UpToDate [Internet]. 2022; Available from: http://www.uptodate.com/contents/tonsillectomy-and-or-adenoidectomy-in-children-indications-and-contraindications?source=search_result&search=tonsillectomy+and+adenoidectomy&selectedTitle=2%257E57
32. Butte J, Manish and Stiehm ER. UpToDate. 2022. Approach to the child with recurrent infections. Available from: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-recurrent-infections?search=approach to the child with recurrent&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
33. Feleszko W, Marengo R, Vieira AS, Ratajczak K, Mayorga Butrón JL. Immunity-targeted approaches to the management of chronic and recurrent upper respiratory tract disorders in children. *Clinical Otolaryngology*. 2019;44(4):502–10.
34. Toivonen L, Karppinen S, Schuez-Havupalo L, Teros-Jaakkola T, Vuononvirta J, Mertsola J, et al. Burden of recurrent respiratory tract infections in children: A prospective cohort study. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2016;35(12):e362–9.
35. Cassano P, Ciprandi G, Passali D. Acute mastoiditis in children. *Acta Biomedica*. 2020;91:54–9.
36. Di Sarno L, Cammisa I, Curatola A, Pansini V, Eftimiadi G, Gatto A, et al. A scoping review of the management of acute mastoiditis in children: what is the best approach? Vol. 65, *Turkish Journal of Pediatrics*. Turkish National Pediatric Society; 2023. p. 906–18.
37. Mameli C, Genoni T, Madia C, Doneda C, Penagini F, Zuccotti G. Brain abscess in pediatric age: a review. Vol. 35, *Child's Nervous System*. Springer Verlag; 2019. p. 1117–28.
38. Sonnevile R, Magalhaes E, Meyfroidt G. Central nervous system infections in immunocompromised patients. Vol. 23, *Current Opinion in Critical Care*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 128–33.
39. Abbas, A L. ABBAS Inmunología. 2014.
40. Martín-Mateos MA. Diagnóstico precoz de las inmunodeficiencias. Signos guía y pruebas complementarias orientativas para el pediatra. *Anales de Pediatría Continuada*. 2011 May;9(3):145–52.
41. Heinonen, Santtu, Rodriguez-Fernandez R, Diaz A, Rodriguez-pastor SO, Ramilo O, Mejias A. Immune Response to Respiratory Viral Infections. Vol. 39, *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. p. 361–76.
42. Barcik W, Boutin RCT, Sokolowska M, Finlay BB. The Role of Lung and Gut Microbiota in the Pathology of Asthma. *Immunity*. 2020 Feb 18;52(2):241–55.
43. Neu U, Mainou BA. Virus interactions with bacteria: Partners in the infectious dance. *PLoS Pathog*. 2020 Feb 1;16(2).
44. Pérez-Cobas AE, Rodríguez-Beltrán J, Baquero F, Coque TM. Ecology of the respiratory tract microbiome. *Trends Microbiol*. 2023 Sep 1;31(9):972–84.
45. de Steenhuijsen Piters WAA, Sanders EAM, Bogaert D. The role of the local microbial ecosystem in respiratory health and disease. *Philosophical*

- Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. 2015 Aug 19;370(1675).
46. Coleman A, Zaugg J, Wood A, Cottrell K, Håkansson EG, Adams J, et al. Upper Respiratory Tract Microbiome of Australian Aboriginal and Torres Strait Islander Children in Ear and Nose Health and Disease. *Microbiol Spectr*. 2021 Oct 31;9(2).
 47. Costa LF, da Silveira HL, Queiróz DAO, Mantese OC, Yokosawa J. Respiratory virus infections in hospitalized and non-hospitalized children: Determinants of severe course of the disease. *J Infect Dev Ctries*. 2022;16(1):196–205.
 48. Klimek L, Wollenberg B, Guntinas-Lichius O, Pfaar O, Koennecke M. Reasons for the development of allergies in children. Vol. 67, *HNO*. Springer Verlag; 2019. p. 90–7.
 49. Tsuge M, Ikeda M, Matsumoto N, Yorifuji T, Tsukahara H. Current insights into atopic march. Vol. 8, *Children*. MDPI; 2021.
 50. Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, Akdis M, Chivato T, del Giacco S, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2023 Nov 1;78(11):2851–74.
 51. Palomares O, Akdis M, Martín-Fontecha M, Akdis CA. Mechanisms of immune regulation in allergic diseases: the role of regulatory T and B cells. *Immunol Rev*. 2017 Jul 28;278(1):219–36.
 52. Edwards MR, Strong K, Cameron A, Walton RP, Jackson DJ, Johnston SL. Viral infections in allergy and immunology: How allergic inflammation influences viral infections and illness. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2017;140(4):909–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.07.025>
 53. Ahuja N, Mack WJ, Wu S, Wood JC, Russell CJ. Acute respiratory infections in hospitalised infants with congenital heart disease. *Cardiol Young*. 2021;31(4):547–55.
 54. Simonato M, Baritussio A, Carnielli VP, Vedovelli L, Falasco G, Salvagno M, et al. Influence of the type of congenital heart defects on epithelial lining fluid composition in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Pediatr Res* [Internet]. 2018;83(4):791–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/pr.2017.326>
 55. Manrique De Lara LA, Díez Vázquez LS. Manejo de las inmunodeficiencias secundarias en Pediatría. *Protocolo Diagnóstico Pediátrico* [Internet]. 2019;2(1):437–52. Available from: www.aeped.es/protocolos/
 56. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019 Jul 1;7(6):1763–70.
 57. Jeffrey Model Foundation. 10 Warning Signs of Primary Immunodeficiencies [Internet]. 2023 [cited 2024 Sep 11]. Available from: <http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs>

58. Barreto ICDP, Barreto BAP, Cavalcante EG do N, Condino Neto A. Immunological deficiencies: more frequent than they seem to be. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97:S49–58.
59. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022 Oct 1;42(7):1473–507.
60. Pere Soler Palacín. Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias en Pediatría. AEPap (ed) Congreso de Actualización en Pediatría 2023. 2023;3.0:167–76.
61. El-Bohy M, Poowuttikul P, Secord E. Humoral Immune Deficiencies of Childhood. Vol. 41, Immunology and Allergy Clinics of North America. W.B. Saunders; 2021. p. 527–33.
62. Velásquez-Ortiz MG, O’Farrill-Romanillos PM, Berrón-Ruiz L. General concepts of humoral immune deficiencies. *Rev Alerg Mex*. 2020;67(2):142–64.
63. Chinn IK. Primary humoral immunodeficiencies: An overview [Internet]. 2023. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/primary-humoral-immunodeficiencies-an-overview/printOfficialreprintfromUpToDatewww.uptodate.com>
64. Hernández-Trujillo VP. UpToDate. 2023. p. 143 X-linked Agammaglobulinemia. Available from: https://www.uptodate.com/contents/agammaglobulinemia/print?topicRef=3914&source=see_link
65. O’Toole D, Groth D, Wright H, Bonilla FA, Fuleihan RL, Cunningham-Rundles C, et al. X-Linked Agammaglobulinemia: Infection Frequency and Infection-Related Mortality in the USIDNET Registry. *J Clin Immunol*. 2022 May 1;42(4):827–36.
66. Hogan MB, Shepherd MW. UpToDate. 2024. p. 1–20 Common variable immunodeficiency in children. Available from: https://www.uptodate.com/contents/common-variable-immunodeficiency-in-children/print?topicRef=3914&source=see_linkOfficialreprintfromUpToDatewww.uptodate.com
67. Reynoso Arvizu CM. Respuesta inmunitaria. In: Manual CTO de Medicina y Cirugía Inmunología. 5th ed. Madrid: GrupoCTO; 2020. p. 17–22.
68. Notarangelo LD. UpToDate. 2023. p. 1–33 Hyperimmunoglobulin M syndromes. Available from: https://www.uptodate.com/contents/hyperimmunoglobulin-m-syndromes/print?topicRef=3914&source=see_linkOfficialreprintfromUpToDatewww.uptodate.com
69. Hostoffer RW. UpToDate. 2024. p. 1–33 Selective IgA deficiency: Clinical manifestations, pathophysiology, and diagnosis.
70. Parker AR, Skold M, Ramsden DB, Ocejó-Vinyals JG, López-Hoyos M, Harding S. The clinical utility of measuring IgG subclass immunoglobulins during immunological investigation for suspected primary antibody deficiencies. Vol. 48, Lab Medicine. Oxford University Press; 2017. p. 314–25.

71. Knutsen AP. UpToDate. 2024 [cited 2024 Oct 2]. p. 1–27 IgG subclass deficiency. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/igg-subclass-deficiency>
72. Dalan I, Roifmann C. UpToDate. 2023. p. 1–17 Transient hypogammaglobulinemia of infancy. Available from: https://www.uptodate.com/contents/transient-hypogammaglobulinemia-of-infancy/print?topicRef=3914&source=see_linkOfficialreprintfromUpToDatewww.uptodate.com
73. Reula ES, De Arriba Méndez S, Gregorio U, Madrid M. Diagnóstico y manejo de las inmunodeficiencias primarias en niños. *Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría* [Internet]. 2019;2:415–35. Available from: www.aeped.es/protocolos/
74. Kleinman K, McDaniel L, Molloy M. *Manual Harriet Lane para Pediatría*. 22nd ed. Elsevier; 2022.
75. WHO. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines. 2013.
76. Sullivan K, Buckley R. Defectos primarios en la producción de anticuerpos. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed. Elsevier; 2020. p. 1105–12.
77. Demirdjian G. Uso de Gammaglobulina en Pediatría [Internet]. 2021. Available from: www.garrahan.gov.ar
78. Szaflarska A, Lenart M, Rutkowska-Zapała M, Siedlar M. Clinical and experimental treatment of primary humoral immunodeficiencies. Vol. 216, *Clinical and Experimental Immunology*. Oxford University Press; 2024. p. 120–31.
79. Rasouli SE, Tavakol M, Sadri H, Chavoshzadeh Z, Mahdavian SA, Delavari S, et al. The spectrum of inborn errors of immunity: a single tertiary center retrospective study in Alborz, Iran. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2023 Jan 1;55(1):19–28.
80. García-Torres DA, Macías-Robles AP, Pérez-Jiménez L, Rodríguez-Saldaña MB, Albores-Chávez YF, Tlacuilo-Parra A, et al. Clinical characteristics of primary immunodeficiencies in children from a tertiary hospital. *Rev Alerg Mex*. 2020;67(3):202–13.
81. Aghamohammadi A, Moin M, Karimi A, Naraghi M, Zandieh F, Isaeian A, et al. Immunologic evaluation of patients with recurrent ear, nose, and throat infections. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*. 2008 Nov;29(6):385–92.
82. Sánchez Choez X, Loaiza Martínez M, Vaca Tatamuez V, López Peña M, Manzano Pasquel A, Jimbo Sotomayor R. Medical Cost of Upper Respiratory Tract Infections in Children in Ambulatory Care. *Value Health Reg Issues*. 2021 Dec 1;26:1–9.
83. Jain N, Lodha R, Kabra SK. Upper Respiratory Tract Infections. *Indian J Pediatrics*. 2001;68:1135–8.
84. Marengo José Ortega Martell Susanna Esposito RA, Marengo R, Ortega Martell JA, Esposito Pietro Barilla Children S, Esposito IS, Esposito S. Paediatric Recurrent Ear, Nose and Throat Infections and Complications: Can We Do More? *Infect Dis Ther* [Internet]. 2020 Apr 24;9:275–90. Available from: <https://doi.org/10.6084/>

85. Metz C, Schmid A, Veldhoen S. Increase in complicated upper respiratory tract infection in children during the 2022/2023 winter season—a post coronavirus disease 2019 effect? *Pediatr Radiol*. 2024 Jan 1;54(1):49–57.
86. Fernandes-Matano L, Monroy-Muñoz IE, Angeles-Martínez J, Sarquiz-Martinez B, Palomec-Nava ID, Pardavé-Alejandre HD, et al. Prevalence of non-influenza respiratory viruses in acute respiratory infection cases in Mexico. *PLoS One*. 2017 May 1;12(5).
87. Claassen-Weitz S, Lim KYL, Mullally C, Zar HJ, Nicol MP. The association between bacteria colonizing the upper respiratory tract and lower respiratory tract infection in young children: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021 Sep;27(9):1262–70.
88. Zięba N, Miśkiewicz-Orczyk K, Misiółek M, Ścierański W. The Clinical Significance of Tonsillar Actinomyces in Histopathological Samples after Tonsillectomy. *Pathogens*. 2023 Dec 1;12(12).
89. Daneshmandan N, Yarmohammadi M, Izadi P. Prevalence of Tonsillar Actinomycosis in Tonsillectomy Specimens; Clinical Importance and Management. *The Journal of Pediatric Research*. 2019 Jul 11;6(2):135–40.
90. Duan L, Liu C, Wang D, Lin R, Qian P, Zhang X, et al. The vicious cycle of the public's irrational use of antibiotics for upper respiratory tract infections: A mixed methods systematic review. *Front Public Health* [Internet]. 2022 Oct 20;01–25. Available from: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero>,
91. Cohen R, Madhi F, Thollot F, Hau I, Vie le Sage F, Lemaître C, et al. Antimicrobial treatment of ENT infections. Vol. 53, *Infectious Diseases Now*. Elsevier Masson s.r.l.; 2023.
92. Koenen MH, van Montfrans JM, Prevaes SMPJ, van Engelen MP, van der Vries E, Boes M, et al. Antibody deficiencies in children are associated with prematurity and a family history of infections. *Pediatr Res*. 2023 Dec 1;94(6):2047–53.
93. Sokol K, Milner JD. The overlap between allergy and immunodeficiency. *Curr Opin Pediatr*. 2018 Dec;30(6):848–54.
94. Lawrence MG, Barber JS, Sokolic RA, Garabedian EK, Desai AN, O'Brien M, et al. Elevated IgE and atopy in patients treated for early-onset ADA-SCID. Vol. 132, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Mosby Inc.; 2013.
95. Navarro-González PI, Azamar-Jácome AA, González-Luna RH, Nava-Ramírez IC. Errores innatos de la inmunidad: experiencia de 15 años del Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza.” *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. 2024;33(1):14–20.
96. Eldeniz FC, Gul Y, Yorulmaz A, Guner SN, Keles S, Reisli I. Evaluation of the 10 Warning Signs in Primary and Secondary Immunodeficient Patients. *Front Immunol*. 2022 May 13;13.
97. Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, Bleier B, DeConde A, Luong AU, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021 Mar 14;11(3):213–739.
98. Mazza JM, Lin SY. Primary immunodeficiency and recalcitrant chronic sinusitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016 Oct;6(10):1029–33.

99. Mandava S, Lin J, Joshua C, Payne SC, Mattos JL. Evaluation and workup of immunodeficiencies in recurrent acute rhinosinusitis: A scoping review. Vol. 13, International Forum of Allergy and Rhinology. John Wiley and Sons Inc; 2023. p. 1017–23.
100. Kim JH, Jang JH, Lee SH, Yang EM, Jang SH, Jung KS, et al. Specific Antibody Deficiency in Adult Patients With IgG or IgG Subclass Deficiency. Allergy Asthma Immunol Res. 2021;13(2):271.

ANEXO 1. Carta de Aprobación de Comités Hospitalarios



Gobierno del Estado
de Michoacán de Ocampo

Dependencia	SECRETARÍA DE SALUD
	DE MICHOACÁN
Sub - dependencia	Hospital Infantil de Morelia
Oficina	Enseñanza e Investigación
No. de oficio	5009/2025/0580
Expediente	
Asunto:	Anteproyecto de Investigación

"200 Años del Estado Federal de Michoacán"

Morelia, Michoacán a 01 de marzo de 2025.

C. DRA. ESMERALDA MONTSERRAT DEL RÍO ROMERO
PASANTE DE MEDICINA EN SERVICIO SOCIAL
DEL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA "EVA SÁMANO DE LÓPEZ MATEOS"
PRESENTE.-

Informo a Usted que una vez revisado y dictaminado favorablemente por los comités de: Investigación, Ética en Investigación y Bioseguridad del Hospital Infantil de Morelia "Eva Sámano de López Mateos"; su Proyecto de Investigación con registro: HIM/1111/2024 titulado: "*Características clínicas e inmunológicas de los pacientes pediátricos con infecciones respiratorias altas complicadas.*", perteneciente a la Línea de Investigación Institucional *Errores innatos de la inmunidad* y tutelado por la Dra. Ana Eunice Fregoso Zúñiga, queda **AUTORIZADO** para ser ejecutado y proceder a las acciones de recolección de datos y trabajo de campo, observando de manera rigurosa los siguientes criterios:

1. Apegarse de manera estricta al Anteproyecto presentado y dictaminado por los comités.
2. En caso de realizar cualquier cambio en el nombre del proyecto, pregunta de investigación, objetivo, justificación, hipótesis, población, muestra ó diseño metodológico en general, con respecto al Anteproyecto revisado y dictaminado por los Comités, deberá comunicarlo por escrito a la Coordinación de Investigación; a la vez que suspenderá la ejecución de su proyecto hasta recibir nuevas indicaciones.
3. Entregar puntualmente los informes de avance de investigación los primeros 5 días hábiles de cada mes a la Coordinación de Investigación, de manera física y en formato digital a los correos electrónicos: investigacion@himorelia.com
comite.investigacion@himorelia.com ; bioseguridad@himorelia.com
comiteeticaeninvestigacionhim@gmail.com
4. Mantener disponible toda la información que sobre el mismo le requieran los equipos de supervisión de los comités de Investigación, Ética en Investigación y Bioseguridad; quienes están facultados para suspender la ejecución de su proyecto ante la presunción de cualquier falla o desviación con respecto del Anteproyecto revisado y dictaminado previamente.

Al contestar este oficio, cítese los datos contenidos en el cuadro del ángulo superior derecho.

GDJSC/RCQD

"El contenido del presente documento es responsabilidad directa del titular del Área Administrativa que lo genera, en apego a sus atribuciones"



DICTAMEN DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

2. Tipo de Dictamen Emitido:

a) Dictamen Favorable: El protocolo **HA SIDO APROBADO** debido a que cumple satisfactoriamente con los criterios antes mencionados.

- Se ha evidenciado un diseño metodológico sólido y coherente.
- La investigación presenta pertinencia y relevancia en el ámbito propuesto.
- El protocolo está organizado de manera adecuada y las referencias bibliográficas cumplen con el formato solicitado.

Acción: Puede proceder con la implementación del protocolo de investigación.

ATENTAMENTE,

EDUCERE IN VERITATE



DCE. JULIETA DE LA VEGA CALDERÓN

Coordinación técnica de investigación

Escuela de medicina

Con base en las observaciones plasmadas, el trabajo es:

Aprobado	
Aprobado con observaciones para atender	X
No aprobado	

ATENTAMENTE



MCS Luisa Estefanía García Rojas Vázquez

Secretaria

Comité de bioética

Universidad Vasco de Quiroga

Morelia, Michoacán. Febrero 6 de 2024

ANEXO 3. Carta de Compromiso de Confidencialidad, No Divulgación, Reserva y Resguardo de Datos Personales

Morelia, Michoacán a ____ de 202__

ASUNTO: Carta Compromiso de Protección de Datos Personales

Comité de Ética en Investigación del Nuevo Hospital Infantil de Morelia

Comité de Ética en Investigación de la Universidad Vasco de Quiroga

PRESENTE

La que suscribe, C. Esmeralda Montserrat Del Río Romero, médico pasante del servicio social de investigación en la línea de “Errores innatos de la inmunidad” a cargo de la Dra. Ana Eunice Fregoso Zúñiga, acepto las condiciones de resguardo, reserva, custodia, protección de la seguridad y confidencialidad de la información y datos personales de los expedientes clínicos pertenecientes al archivo del Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” los cuales se utilizarán como unidades de observación para efectos del desarrollo de mi Tesis de Licenciatura.

La investigación propuesta titulada “**Características clínicas e inmunológicas de los pacientes con infecciones respiratorias altas complicadas**” tiene como objetivo describir las particularidades clínicas e inmunológicas de los pacientes pediátricos que presentan infecciones respiratorias del tracto superior con datos de severidad para entender el comportamiento de estas enfermedades y su relación con las inmunodeficiencias de tipo humoral. Se ha observado en la literatura médica, que más del 60% de los pacientes con diagnóstico de error innato de la inmunidad presentan como manifestación clínica inicial infecciones sinopulmonares severas como sinusitis u otitis media. Dado que, en nuestro hospital las infecciones respiratorias constituyen una de las principales razones de consulta, nos parece primordial el estudio de estos pacientes para mejorar la adecuada atención de nuestros niños.

El presente compromiso me responsabiliza respecto de la información que me sea proporcionada, ya sea de forma escrita, impresa, visual o electrónica y puede ser considerada, según sea el caso, como reservada, privilegiada y confidencial, por lo cual, en términos de las leyes aplicables, me obligo a protegerla, reservarla, resguardarla y no divulgarla, utilizándose únicamente para llevar a cabo la investigación previamente mencionada. Es mi deber no reproducir, hacer pública o comunicar a terceros la información objeto de la presente carta, así también de cumplir con las medidas de seguridad adecuadas al tipo de documento con el que se trabaje, devolviendo el expediente al Archivo Clínico en cuanto cese la recolección de información.

ATENTAMENTE

Esmeralda Montserrat del Río Romero

Dra. Ana Eunice Fregoso Zúñiga

Médico Pasante del Servicio Social

Vo.Bo. Directora de Tesis

Firma: _____

Firma: _____

Fecha: _____

Fecha: _____

ANEXO 4. Declaración de Conflicto de Intereses

Morelia, Michoacán a ____ de 202__

ASUNTO: Declaración de Conflicto de Intereses

Comité de Ética en Investigación del Nuevo Hospital Infantil de Morelia

Comité de Ética en Investigación de la Universidad Vasco de Quiroga

PRESENTE

Por este medio declaro:

☒ **No tener conflicto de intereses**

Acorde al artículo 63 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación y al capítulo 7 numeral 4.5 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, expongo que la presente investigación no se encuentra sujeta a ninguna influencia de algún fabricante, comerciante o persona moral mercantil que interfiera en los métodos o actividades a realizar dentro del protocolo y, por tanto, al advertir alguna situación de conflicto de interés potencial en el mismo, lo comunicaré de manera inmediata al Comité de Investigación y Ética del Hospital Infantil de Morelia y de la Universidad Vasco de Quiroga.

ATENTAMENTE

Esmeralda Montserrat del Río Romero
Médico Pasante del Servicio Social

Dra. Ana Eunice Fregoso Zúñiga
Vo.Bo. Directora de Tesis

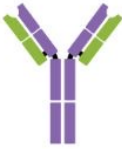
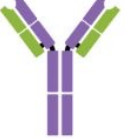
Firma: _____

Firma: _____

Fecha: _____

Fecha: _____

ANEXO 5. Características de las principales inmunoglobulinas

Propiedades	Monómero IgG	Pentámero IgM	Dímero IgA	Monómero IgE
Estructura			 Secretory component	
Cruza placenta	Sí	No	No	No
Subclases	IgG ₁ (Más abundante), IgG ₂ , IgG ₃ , IgG ₄	-	IgA ₁ , IgA ₂ .	-
Se une a	Fagocitos mediante la Fc	-	-	Mastocitos y basófilos
Función	Neutralización, activación del complemento, opsonización, activación linfocito T-dependiente	Neutralización, activación de complemento. Su forma monomérica funciona como receptor de linfocito B	Neutraliza, impide y bloquea la adhesión de microorganismos en mucosas.	Activación de mastocitos, eosinófilos y basófilos ante parásitos y alérgenos.

ANEXO 6. ACEPTACIÓN DEL TRABAJO LIBRE EN XXXII CONGRESO NACIONAL E INTERNACIONAL DE ALERGIA, ASMA E INMUNOLOGÍA PEDIÁTRICA, COMPEDIA



Comité Evaluador de Trabajos Libres COMPEDIA

Entrada -...06@gmail.com 12:14 a.m.

O-2520 DICTAMEN DE TRABAJO LIBRE - XXXII CONGRESO NACIONAL e INTERNACIONAL COMPEDIA 2025

Para: esmedelrioromero2406@gmail.com

Estimado(a) Dr(a). Esmeralda Montserrat del Río Romero

Nos complace informarle que el trabajo mencionado abajo ha sido aceptado para presentación de **póster virtual (E-póster)** en la plataforma de Trabajos Libres del XXXII Congreso Nacional e Internacional COMPEDIA 2025, a realizarse del 9 al 12 de julio 2025 en Puerto Vallarta, Jalisco:

O-2520 “Identificación de signos de alarma de acuerdo con Jeffrey Modell para el diagnóstico de inmunodeficiencias primarias asociadas a infecciones de vías respiratorias complicadas en pacientes pediátricos”

