

Identificación de desórdenes autoinmunes e inmunodeficiencias a través de la evaluación neuroepidemiológica del índice de anticuerpos antiparotiditis, antirubéola y antisarampión

Identification of autoimmune disorders and immunodeficiencies by neuroepidemiological evaluation of the measles, mumps and rubella antibody index

Mileydis Cruz Quevedo^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-6044-2607>

William Castillo González² <https://orcid.org/0000-0003-3007-920X>

Charles Nelson Anderson-Cruz³ <https://orcid.org/0000-0001-5404-6897>

Alberto Juan Dorta Contreras² <https://orcid.org/0000-0002-8818-4697>

¹Centro Nacional de Biopreparados. Mayabeque, Cuba.

²Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo. La Habana, Cuba.

³Instituto Superior Tecnológico José Chiriboga Grijalva. Ciudad Ibarra, Imbabura, Ecuador.

*Correo electrónico: milycruz890329@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El esquema nacional de vacunación cubano presenta coberturas superiores al 99 % que incluye la vacuna contra parotiditis, rubéola y sarampión. Así, cuando existe un proceso neuroinflamatorio se produce una amplia síntesis intratecal de anticuerpos antiparotiditis, antirubéola y antisarampión, que permite realizar evaluaciones neuroepidemiológicas de las campañas de vacunación y el sesgo de casos extremos, desde el punto de vista inmunológico.

Objetivos: Correlacionar el índice de anticuerpos antirubéola, antiparotiditis y antisarampión con procesos autoinmunes asociados y en la identificación de posibles pacientes con inmunodeficiencias en la muestra estudiada.

Métodos: Se realizó un estudio aplicado y descriptivo de corte transversal en 42 niños evaluados en los servicios de cuerpo de guardia de los hospitales pediátricos de La Habana del 2015 al 2018. La muestra fue dividida según los tres intervalos del índice de anticuerpos (menor o igual a 0,6; de 0,6 a 1,5 y mayor o igual a 1,5). Se procedió a detectar en los segmentos extremos pacientes con posible autoinmunidad (mayor o igual a 1,5) e inmunodeficiencia (se tomó el intervalo inferior a una desviación estándar).

Resultados: En el grupo con índice de anticuerpos mayor o igual a 1,5, el 75 % fue positivo a la reacción MRZ, indicativo de una enfermedad autoinmune activa. En el grupo con índice de anticuerpos menor o igual a 0,6 preponderó una clínica con prevalencia de enfermedades tumorales e infecciosas asociadas

a un alto índice de hospitalización, test de inmunodeficiencia positivo y bajos niveles de IgG en suero.

Conclusiones: Es posible identificar pacientes pediátricos con desórdenes autoinmunes y sospecha de inmunodeficiencias, a partir de la estrategia de la evaluación neuroepidemiológica de los índices de anticuerpos antiparotiditis, antirubéola y antisarampión.

Palabras clave: epidemiología; vacuna contra el sarampión-parotiditis-rubéola; anticuerpos; rubéola; sarampión; paperas; líquido cefalorraquídeo.

ABSTRACT

Introduction: The Cuban national vaccination scheme has a coverage of more than 99% of the population, and includes the measles-mumps-rubella vaccine. Therefore, in the presence of a neuroinflammatory process, a broad intrathecal synthesis of measles, mumps and rubella antibodies takes place which makes it possible to conduct neuroepidemiological evaluations of the vaccination campaigns and the bias of extreme cases, from an immunological perspective.

Objectives: Correlate the measles, mumps and rubella antibody index with associated autoimmune processes and in the identification of patients with possible immunodeficiencies in the study sample.

Methods: An applied cross-sectional descriptive study was conducted of 42 children attending the emergency services of Havana children's hospitals in the period 2015-2018. The sample was divided according to the three antibody index intervals: smaller than or equal to 0.6, from 0.6 to 1.5, and greater than or equal to 1.5. Extreme segments were examined to detect patients with possible autoimmunity (greater than or equal to 1.5) and immunodeficiency (the interval below a standard deviation was taken as reference).

Results: 75% of the group with an antibody index greater than or equal to 1.5 was positive to the MRZ reaction, indicative of an active autoimmune disease. In the group with an antibody index lower than or equal to 0.6, the prevailing clinical status showed a prevalence of tumoral and infectious diseases associated to a high hospitalization index, a positive immunodeficiency test and low serum IgG levels.

Conclusions: It is possible to identify pediatric patients with autoimmune disorders and suspicion of immunodeficiencies applying the strategy of neuroepidemiological evaluation of the measles, mumps and rubella antibody indices.

Key words: epidemiology, measles-mumps-rubella vaccine, antibodies, rubella, measles, mumps, cerebrospinal fluid.

Recibido: 14/06/2020

Aceptado: 20/01/2021

Introducción

Para lograr una inmunidad poblacional con niveles de protección del 90 % o más es necesario un esquema de inmunización con una amplia cobertura, que incluya a determinadas vacunas preventivas contra las enfermedades infecciosas más frecuentes en la población.⁽¹⁾ Una forma acertada de evaluar la inmunidad de cada individuo es detectando niveles protectores de un antígeno vacunal que se haya administrado en su primera infancia.

La vacuna PRS contiene tres virus atenuados: parotiditis, rubéola y sarampión. Es administrada en Cuba con un 99 % de cobertura vacunal desde 1987 a todos los niños con un año de vida (primera dosis) y a los seis años (revacunación), lo que ha permitido que solo se hayan registrado 123 casos sospechosos de parotiditis-rubéola entre el 2010 y el 2014.^(1, 2) Así, a través una evaluación neuroepidemiológica se puede analizar el comportamientos de anticuerpos antiparotiditis, antirubéola y antisarampión.

Durante muchos años se ha estudiado la composición del líquido cefalorraquídeo, en particular la presencia de las inmunoglobulinas (Ig) en el mismo, y su participación en la respuesta inmune local. Como un aspecto básico en las reacciones inmunológicas en este fluido, la respuesta inmune humoral intratecal oligoclonal, principalmente es poliespecífica, lo que unido a los anticuerpos específicos contra el agente causal de una infección en curso, la fracción dominante de inmunoglobulinas, típicamente IgG, presenta muchas otras especificidades antigénicas diferentes. Esto se debe a que durante el proceso de inflamación ocurre la activación de clones de linfocitos B de memoria específicos a agentes infecciosos y autoantígenos con los cuales el individuo ha estado en contacto durante toda su vida.

Esta activación ocurre desde los primeros días del inicio de la respuesta inmune y puede permanecer por periodos prolongados. Posteriormente, mediante los mecanismos de apoptosis, los clones que no responden directamente frente al estímulo inductor no proliferan y quedan en una cantidad significativa el clon o clones directamente relacionados con el antígeno cognado, ya sea de un antígeno de un agente infeccioso o de un autoantígeno.^(3, 4) Cuando existe un proceso inflamatorio en el sistema nervioso central se produce una amplia síntesis intratecal de anticuerpos, entre ellos antiparotiditis, antirubéola y antisarampión.

La presencia de esta respuesta policlonal y poliespecífica, así como la repercusión en el líquido cefalorraquídeo de todo agente infeccioso o autorrespuesta que afecta el hospedero, constituyen las bases de la neuroinmunología. Estas bases se han utilizado para determinar la presencia de determinados agentes infecciosos en la población, la evaluación epidemiológica de campañas de vacunación y el sesgo de casos extremos desde el punto de vista inmunológico.^(5, 6)

La realización de dos estudios resultan indispensables en la neuroinmunología: el reibergrama y el índice de anticuerpo específico. El reibergrama permite discriminar los anticuerpos que se sintetizan en el cerebro y los que provienen por difusión de la sangre. El índice de anticuerpo específico permite determinar de forma más sensible y cuantitativa la síntesis incrementada de anticuerpos específicos y, al mismo tiempo, descartar la causa de la neuroinflamación que presenta el paciente.^(3, 4) Existe un tercer estudio denominado reacción MRZ (sarampión-rubéola-zóster, del inglés measles-rubelle-zoster) y constituye una herramienta útil en la detección de enfermedades autoinmunes en todas las edades.⁽⁷⁾

Las inmunodeficiencias son trastornos donde existe una o más alteraciones cualitativas y cuantitativas de los componentes del sistema inmune. Mientras que en las enfermedades autoinflamatorias y en las enfermedades autoinmunes ocurren por una disregulación del sistema inmune por una ruptura o fallo de los mecanismos de tolerancia inmunológica. Así en la actualidad se piensa que puedan ser distintas caras del mismo *continuum*.⁽⁸⁾ Dado que las enfermedades autoinmunes en la infancia suelen ser mal diagnosticadas como enfermedades infecciosas y la prevalencia global de inmunodeficiencias se ha estimado en solo 1:10000 individuos se hace necesario buscar estrategias de diagnóstico.^(9, 10)

Con el uso de los elementos teóricos antes expuestos y aprovechando la cobertura de inmunización existente en Cuba, esta investigación se centra en correlacionar el índice de anticuerpos antirubéola, antiparotiditis y antisarampión con procesos autoinmunes asociados y en la identificación de posibles pacientes con inmunodeficiencias primaria o secundaria en la muestra estudiada.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio aplicado, descriptivo y de corte transversal, con diseño observacional de prevalencia. Este estudio de serie de casos se realizó en los servicios de cuerpo de guardia de los hospitales pediátricos de La Habana, en el periodo 2015 a 2019. Se obtuvieron muestras simultáneas de líquido cefalorraquídeo y suero de los infantes que presentaban sospecha de meningoencefalitis o alguna otra afección neuroinmunológica o para descartar enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central. Este criterio de inclusión estuvo basado en la necesidad de garantizar la existencia de una respuesta policlonal y poliespecífica en el sistema nervioso central, que se traduce en que exhiban síntesis intratecal de IgG. La muestra estuvo conformada finalmente por 42 niños y estas muestras fueron almacenadas en la serorraquioteca del Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL).

Se utilizaron como fuentes de información las encuestas realizadas a tutores legales de cada paciente y la revisión de historias clínicas pediátricas. Los elementos obtenidos se llevaron a una planilla de recolección de datos.

A las muestras se les realizó cuantificación de albúmina y de IgG en suero y líquido cefalorraquídeo por inmunodifusión radial. A su vez, la dosificación de anticuerpos IgG específicos antiparotiditis, antirubéola, antisarampión y antiherpes zóster en ambos fluidos se realizó por método de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). En el caso de anticuerpos antiparotiditis se utilizaron estuches comerciales de diagnóstico SERION ELISA classic (Virion\Serion, Würzburg, Alemania) y para las determinaciones de antirubéola, antisarampión y antiherpes zóster se usó Enzygnost (Siemens, Marburg, Alemania).

Se realizaron las determinaciones de los índices de anticuerpo específico para los cuatro virus, que constituye la variable principal del estudio y se dividieron en los tres grupos que Hansotto Reiber, el autor de este índice, plantea para el reibergrama:

- Menor o igual a 0,6: indica que se trata de pacientes enfermos que no producen una activación policlonal y poliespecífica, para definir la existencia de posibles pacientes con inmunodeficiencia en este estudio se asumieron los valores medios de índice de anticuerpos menos una desviación estándar.
- De 0,6 a 1,5: rango de normalidad.
- Mayor o igual a 1,5: son valores patológicos de relevancia clínica, traducen que el paciente pueden estar sufriendo de una enfermedad infecciosa específica (si solamente se eleva uno de los tres índices por encima de 1,5) o una enfermedad autoinmune por activación poliespecífica frente a antígenos propios (si se producen incrementos contra varios virus).⁽⁴⁾

Una vez identificados los posibles casos de autoinmunidad se les realizó la reacción MRZ. Para esto se analizaron los índices de anticuerpos antisarampión, antirubéola y antiherpes zóster. Se consideró positiva la prueba cuando al menos dos índice de anticuerpos fueron mayor o igual a 1,5.⁽¹¹⁾

A los pacientes con sospecha de inmunodeficiencia se les realizó una prueba realizado por investigadores cubanos del campo de la inmunología, que plantea que se considera como caso sospecho de inmunodeficiencia primaria todo paciente que presente al menos dos de los 15 síntomas o signos de sospecha más citados en la literatura.⁽¹²⁾ Se analizó, además, la respuesta humoral a través de los niveles de IgG en suero.⁽¹³⁾

Durante el procesamiento estadístico se aplicó estadística descriptiva para las variables. Se realizó el test de chi-cuadrado para comparación de la frecuencia de pacientes por edad y sexo para la clasificación de Hansotto Reiber para el

índice de anticuerpo. Los datos se procesaron en Microsoft Excel y se utilizó el paquete estadístico MED CALC versión 13.3.30.

El estudio se realizó de acuerdo a las buenas prácticas clínicas de investigaciones para población infantil. Se solicitó el consentimiento informado a tutores legales de los menores para el uso de las muestras y a directivos de los centros hospitalarios implicados, para la revisión de los expedientes clínicos. Se guardó la confidencialidad de los datos obtenidos.

Resultados

Para el cálculo del índice de anticuerpo IgG antiparotiditis, antirubéola y antisarampión era esencial conocer antes los resultados del reibergrama de la población seleccionada. Todas las muestras se encontraban por encima de la curva hiperbólica más fuerte, lo que demuestra que todos los pacientes poseían síntesis intratecal de IgG y fue posible calcular el índice de anticuerpos (Fig. 1).

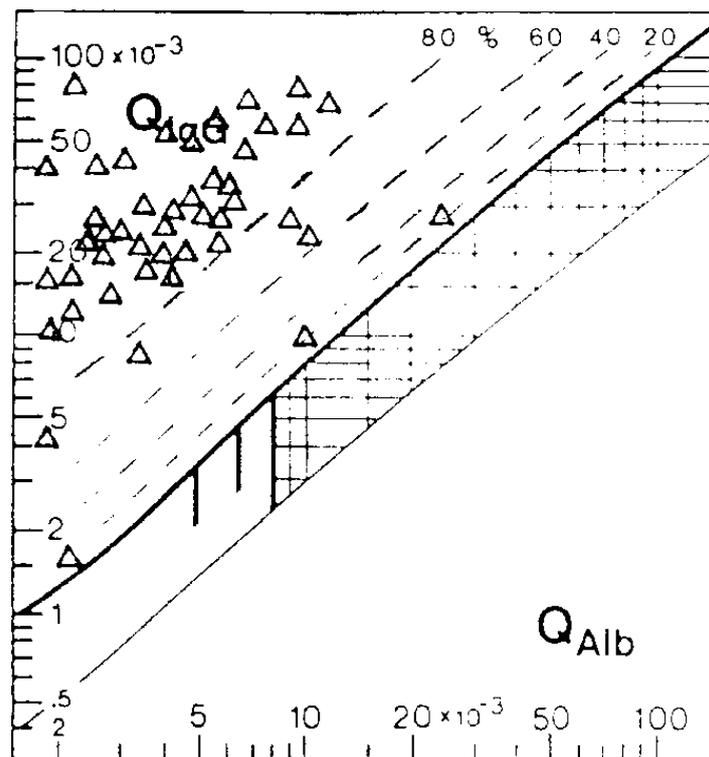


Fig. 1. Reibergrama de los pacientes pediátricos estudiados. Cada punto representa un paciente.

En la tabla 1 se puede observar la clasificación de los pacientes estudiados según los criterios de Hansotto Reiber. El grupo índice de anticuerpos menor o igual a 0,6 fue el mayoritario para los tres virus. Debido a que este resultado

no se relacionaba con la frecuencia de inmunodeficiencia que establece la literatura. Se procedió a asumir como posibles pacientes con inmunodeficiencias, los valores medios de índice de anticuerpos menos una desviación estándar, para evitar sesgos. Se encontró que para el caso del índice de anticuerpos antiparotiditis no se encontraban pacientes con posible deficiencia inmune, para los índices de anticuerpo antirubéola y antisarampión se puede pensar en cuatro pacientes inmunodeficientes para cada caso. De la misma manera se constató la asociación de un paciente como un posible inmunodeficiente tomando en cuenta los índices de anticuerpo antirubéola y antisarampión, y cuatro pacientes donde solamente estuvo disminuido por debajo de una desviación estándar el índice de anticuerpos para el sarampión y tres pacientes para la rubéola.

El grupo de pacientes con índice de anticuerpos mayor o igual a 1,5 fue el menor con cuatro pacientes, con un caso de parotiditis y dos casos con rubéola y sarampión.

Tabla 1. Distribución de frecuencia de pacientes clasificados según los criterios de Reiber.

	IA \leq 0,6	IA entre 0,6-1,5	IA \geq 1,5
IA antiparotiditis	34	7	1
IA antirubéola	25	15	2
IA antisarampión	22	18	2

Leyenda: IA: índice de anticuerpo.

La tabla 2 refleja la asociación entre el índice de anticuerpos con la edad y el sexo.

Tabla 2. Asociación entre el índice de anticuerpos y las variables edad y sexo (estadígrafo chi-cuadrado, $p < 0,05$)

		IA_Par \leq 0,6	IA_Par 0,6-1,5	IA_Par \geq 1,5	Total	p
Sexo* ^p	Masculino	21	3	1	25	0,459
	Femenino	13	4	0	17	
Grupo etario** ^p	1-6	15	2	0	17	0,528
	7-18	19	5	1	25	
		IA_Rub \leq 0,6	IA_Rub 0,6-1,5	IA_Rub \geq 1,5	Total	
Sexo* ^r	Masculino	14	10	1	25	0,770

	Femenino	11	5	1	17	
Grupo etario**r	1-6	10	7	0	17	0,449
	7-18	15	8	2	25	
		IA_Sar ≤0,6	IA_Sar 0,6-1,5	IA_Sar ≥1,5	Total	
Sexo* ^s	Masculino	12	11	2	25	0,448
	Femenino	10	7	0	17	
Grupo etario** ^s	1-6	9	8	0	17	0,477
	7-18	13	10	2	25	

*P Chi-cuadrado 1,558; gl 2; p = 0,459

**P Chi-cuadrado 1,279; gl 2; p = 0,528

*r Chi-cuadrado 0,522; gl 2; p = 0,770

**r Chi-cuadrado 1,601; gl 2; p = 0,449

*^s Chi-cuadrado 1,605; gl 2; p = 0,448

**^s Chi-cuadrado 1,479; gl 2; p = 0,477

En la tabla 3 se expone el análisis clínico de los pacientes con sospecha de autoinmunidad por presentar índice de anticuerpos mayor o igual a 1,5.

Tabla 3. Distribución de frecuencia de los pacientes con sospecha de autoinmunidad según datos clínicos

	Total (N = 4)
Humo de tabaco en el ambiente	
No	1 (25 %)
Sí	3 (75 %)
Fiebres recurrentes	
No	2 (50 %)
Sí	2 (50 %)
Inflamación articular	
No	3 (75 %)
Sí	1 (25 %)
Síndrome adénico	
No	3 (75 %)
Sí	1 (25 %)
Antecedentes patológicos personales	
Enfermedades autoinmunes*	2 (50 %)
Glomerulopatía por cambios mínimos	1 (25 %)
Infecciones por citomegalovirus a repetición	1 (25 %)

*Se incluye: lupus eritematoso sistémico con vasculitis en estudio y diabetes mellitus tipo I.

A estos cuatro pacientes se les completó la reacción MRZ para evaluar posible predisposición a la autoinmunidad (Tabla 4).

Tabla 4. Asociación de los pacientes con posible diagnóstico de un desorden autoinmune y la reacción MRZ

Paciente	IA_RUB	IA_SAR	IA_ZOS	Reacción MRZ
1	1,52	1,38	1,65	Positiva
2	1,44	1,69	1,91	Positiva
3	1,56	1,31	1,58	Positiva
4	1,31	1,89	1,14	Negativa

Debido a que dos de los cuatro pacientes ya estaban previamente diagnosticados con enfermedades autoinmunes, ya no era preciso evaluar la predisposición a la autoinmunidad. Estos fueron utilizados como controles positivos internos (pacientes 1 y 2) para demostrar la efectividad de la reacción MRZ.

Se realiza el análisis de los aspectos clínicos de sujetos con posibles inmunodeficiencias (Tabla 5).

Tabla 5. Aspectos clínicos de los pacientes con sospecha de inmunodeficiencias

Aspectos clínicos	N = 8
Diagnóstico al egreso	
Enfermedad desmielinizante	2 (25 %)
Guillain Barré	1 (12,5 %)
Hipertensión endocraneana	1 (12,5 %)
Meningoencefalitis	2 (25 %)
Neoplasia	2 (25 %)
Antecedentes patológicos personales	
Aciduria glutárica tipo I	1 (12,5 %)
Asma Bronquial	2 (25 %)
Diabetes Mellitus tipo I	1 (12,5 %)
Polineuritis desmielinizante crónica	1 (12,5 %)
Poliposis intestinal	1 (12,5 %)
Rinitis atópica	1 (12,5 %)
Salud aparente	1 (12,5 %)
Infecciones frecuentes	
No	2 (25 %)
Sí	6 (75 %)
Números de ingresos hospitalarios	
Media (desv)	5,0 (2,3)
Mín-Máx	2,0 - 9,0
Test de inmunodeficiencia	
Test de posible inmunodeficiencia	
Inmunodeficiente	3 (37,5 %)
No inmunodeficiente	5 (62,5 %)
Respuesta humoral	
Niveles de IgG en suero (g/mL)	
Media (desv)	6,2 (5,2)

Mín-Máx	0,0 - 19,4
Valoración de niveles de IgG	
Baja	6 (75 %)
Normal	2 (25 %)

Discusión

La posibilidad de realizar un cribado de pacientes con un posible desorden de autoinmunidad o inmunodeficiencia es una de las ventajas de esta herramienta investigativa. Además, se le suma el valor desde el punto de vista epidemiológico sobre la valoración de la eficacia de la vacunación triple viral.

No hubo diferencias significativas entre los valores medios de índice de anticuerpos para la edad y el sexo, esto puede interpretarse como para los efectos de los índices de anticuerpo antiparotiditis, antirubéola y antisarampión la muestra se comporta de forma homogénea y puede ser considerada como una sola para otras evaluaciones realizadas.

En los pacientes con índice de anticuerpos mayor o igual a 1,5 la exposición a factores de riesgo, los antecedentes patológicos personales y la reacción MRZ demostraron la efectividad del cribado realizado en la muestra.

La exposición a los efectos nocivos del humo del tabaco se ha descrito como factor de riesgo importante en las enfermedades autoinmunes por su efecto mutagénico y sus implicaciones en relación del estrés oxidativo celular.⁽¹⁴⁾ Se ha observado que la nicotina actúa sobre las células Th17 y constituye el gatillo inductor de un ciclo de inflamación y autorreactividad que conduce a la citrulinización de varias proteínas de la mucosa y de la membrana sinovial, particularmente en la artritis reumatoidea. Además, contribuye al desarrollo de seronegatividad en la artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, enfermedades de Grave y de Crohn. También favorece la sobreexpresión de genes de las proteínas del choque térmico y de relevantes autoanticuerpos en enfermedades autoinmunes (factor reumatoideo y anti-HSP70).^(10, 15) Debido a que un elevado porcentaje de los niños con índice de anticuerpos mayor o igual a 1,5 estaban expuestos al humo de tabaco, se puede inferir que pudo haber repercutido en el estado de salud.

Disímiles autores como Gattorno et al. han reportado la aparición del síndrome adénico, dolores recurrentes y el síndrome febril en el debut de las enfermedades autoinmunes.^(16, 17, 18) Sin embargo, en este estudio esas variables clínicas no mostraron tener relevancia en los pacientes estudiados.

Fue relevante el hallazgo en este grupo de dos pacientes con enfermedades autoinmunes previamente diagnosticadas, pues permitió demostrar la veracidad de utilizar el índice de anticuerpos para detectar trastornos

autoinmunes. Otros aspectos clínicos recogidos apuntaron a que se realizó un adecuado cribado de los pacientes.

En la población general el citomegalovirus es ubicuo y latente, y aproximadamente de 60 % a 100 % de la población son seropositivos.⁽¹⁸⁾ Sin embargo, se conoce que la infección por este herpes virus induce varios desórdenes autoinmunes en modelos murinos. También se ha reportado que puede exacerbar las manifestaciones clínicas y la producción de autoanticuerpos en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Además, se ha asociado con la aparición de anemia hemolítica autoinmune y hepatitis autoinmune.^(19, 20) Se ha propuesto que la etiología de base de la glomerulopatía con cambios mínimos puede ser una enfermedad autoinmune no bien definida.⁽²¹⁾

Aunque el rol más importante de la reacción MRZ en la práctica médica se debe a su potencial para establecer un diagnóstico de esclerosis múltiple. En el 2018 Hottenrott et al. demostraron que la reacción MRZ es igualmente eficaz en el diagnóstico del lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, granulomatosis con poliangeítis y vasculitis del sistema nervioso central.⁽⁷⁾ La veracidad de los resultados obtenidos de la reacción MRZ en la muestra estudiada estuvo respaldada por los dos controles internos positivos.

Por tanto, los resultados obtenidos constituyen un precedente para la realización de este tipo de estudio, que permite detectar, precozmente, la existencia de pacientes con posibles desórdenes autoinmunes y, a su vez, una herramienta diagnóstica para el estudio y manejo terapéutico de estos pacientes.

Presentar bajos títulos o concentraciones de anticuerpos contra los tres virus presentes en la vacuna PSR en una población vacunada, se puede interpretar de dos formas: la existencia de un fallo vacunal y la existencia en estos pacientes de algún tipo de inmunodeficiencia que se manifiesta en los primeros años de vida. Los pacientes inmunocomprometidos no son capaces de desarrollar títulos protectores adecuados contra una determinada enfermedad infecciosa, y para su inmunidad se valen del efecto de inmunidad colectiva alcanzado gracias a una cobertura vacunal universal.⁽²²⁾

En los pacientes con sospecha de inmunodeficiencia prevalecieron los múltiples ingresos a motivo de infecciones y las afecciones desmielinizantes del sistema nervioso central. Dos de estos pacientes presentaron como diagnóstico al egreso hospitalario de enfermedades oncoproliferativa: uno tumoración cerebral y otro linfoma no Hodking, y un paciente presentaba antecedente de poliposis intestinal previo al ingreso.

La incidencia de enfermedades tumorales no es frecuente en la infancia, por lo que se debe descartar la existencia de algún defecto genético o del sistema

inmune donde se encuentre comprometida la inmunovigilancia tumoral.⁽²³⁾ Las inmunodeficiencias primarias se asocian con un mayor riesgo de malignidades como, por ejemplo, la inmunodeficiencia variable común y la inmunodeficiencia variable asociada al cromosoma X.⁽²⁴⁾ Tres estudios grandes de series de pacientes con inmunodeficiencia variable común sugieren que existe un riesgo mayor de desarrollar neoplasias tanto hematológicas como tumores sólidos. En particular la incidencia de linfoma no Hodgkin y cáncer gástrico es mayor en pacientes con inmunodeficiencia variable común.⁽⁹⁾

Ozcan et al. demostraron que 84,3 % de los pacientes con deficiencia de anticuerpos son portadores de enfermedades alérgicas y que la mayoría es portadora de deficiencia de IgA.⁽²⁵⁾ Un porcentaje significativo de los pacientes analizados poseía antecedentes de asma bronquial y rinitis alérgica; aunque la prevalencia de asma y enfermedades alérgicas es alta en niños cubanos por las particularidades geográficas y climatológicas se hace preciso realizarles estudios para descartar en ellos una hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia como elemento subyacente.^(26, 27)

La diabetes mellitus es causante de inmunodeficiencia secundaria y un factor de riesgo para que se presente con mucha frecuencia las enfermedades infecciosas. Además, se ha asociado la diabetes mellitus tipo I con alteraciones en la respuesta innata y adaptativa a nivel celular y humoral.⁽⁸⁾

La alta incidencia de infecciones a repetición en estos niños, aparejado a ingresos hospitalarios frecuente con uso de antibioterapia, hace sospechar la existencia de un error innato de la inmunidad que no se ha diagnosticado. Estudios previos registran que el 10 % de los casos con infecciones a repetición se debe a algún caso de inmunodeficiencia primaria o secundaria.^(8, 28)

La positividad de la prueba de detección de inmunodeficiencias planteado por Castillo et al. en 37,5 % de estos pacientes demuestra la veracidad del estudio realizado en torno a la sospecha de inmunodeficiencias primarias. En estos, como lo refirió el autor de la prueba, se les debe realizar un seguimiento clínico por periodo de dos años. Así, de no aparecer más síntomas o signos sugestivos de una inmunodeficiencia, son dados de alta médica de la consulta de inmunología.⁽¹²⁾

La respuesta humoral es el principal mecanismo de defensa contra los microorganismos extracelulares y sus toxinas. La secreción de las inmunoglobulinas, principalmente la IgG por ser el anticuerpo de mayor concentración en el plasma, se ha tomado como reflejo del estado inmune de un individuo por sus roles en las respuestas celular y humoral frente a microorganismos.

Aunque la literatura registra inmunodeficiencias que cursan con valores normales e incluso elevados de IgG en suero, disímiles son los trabajos

publicados donde se registran las inmunodeficiencias humorales como las más frecuentes con un 60 % de prevalencia.^(29, 30) Estas son causa de infecciones a repetición y, por consiguiente, motivo de múltiples ingresos en los pacientes afectados. Ambas variables fueron observadas en este estudio como trascendentales en la interpretación de los antecedentes clínicos de los sujetos estudiados.

En los ocho pacientes se constataron índices de anticuerpo contra los antígenos vacunales de rubéola y sarampión muy por debajo de las cifras reportadas normalmente y niveles de IgG séricos por debajo de la cifra normal de acuerdo a su edad. Estos resultados obtenidos apuntan a una respuesta humoral inadecuada frente a antígenos vacunales, lo que es típico de las inmunodeficiencias, se puede evaluar la existencia en estos pacientes de algún defecto inmunológico que le impida desarrollar títulos protectores de IgG.

Debido a estos aspectos, ante pacientes con cifras de IgG por debajo de la media para su edad, el médico de asistencia debe clasificarlos transitoriamente como un portador de inmunodeficiencia humoral, hasta realizar otros complementarios que confirmen un diagnóstico definitivo. Uno de los estudios de mayor relevancia en la práctica médica para el diagnóstico de alguna inmunodeficiencia celular es la citometría de flujo. Sin embargo, este instrumento espectro-fluorométrico no está disponible en todos los laboratorios de inmunología por lo que es de gran utilidad en un estudio posterior el uso del mismo en un población con características similares a la estudiada.

Este estudio plantea la proposición de utilizar el índice de anticuerpos específico como biomarcador de inmunodeficiencia para su utilización en las consultas especializadas, previa realización de otros estudios en poblaciones más grandes. El presunto diagnóstico debe ser ratificado por estudios más amplios dada la diversidad de inmunodeficiencias que pueden encontrarse en las edades pediátricas, tanto primarias, algunas con carácter transitorio de la infancia, como secundarias a partir de una desnutrición y otras enfermedades concomitantes con las que cursan.

Conclusiones

Se pudo comprobar la validez de la evaluación neuroepidemiológica realizada en una población pediátrica debido a la cobertura universal del esquema de inmunización existente en Cuba. Se asociaron los índices de anticuerpo de clase IgG antiparotiditis, antirubéola y antisarampión en pacientes con posibles desórdenes autoinmunes y con la identificación de posibles inmunodeficiencias. Por tanto, las estrategias de investigación utilizada en la población infantil se pueden utilizar como biomarcador en el diagnóstico de enfermedades autoinmunes e inmunodeficiencias primarias.

Referencias bibliográficas

1. Reyes Reyes E, Hernández Torres R, Nápoles Novella Y. Vigilancia inmunoepidemiológica del sarampión, rubéola, parotiditis, poliomielitis y tos ferina en la provincia Las Tunas, 2010-2013. Revista Electrónica Dr Zoilo E Marinello Vidaurreta [Internet]. 2014 [aceso: 17/11/2018]; 39(6). Disponible en: <http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/226>.
2. López Ambrón L, Egües Torres LI, Pérez Carreras A, Galindo Santana BM, Galindo Sardiña MÁ, Resik Aguirre S, et al. Experiencia cubana en inmunización, 1962-2016. Rev Panam Salud Publica [Internet]. 2018; 42 (2018): e34 [acceso: 17/11/2018]. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/34905>.
3. Dorta A, García N, BuCoifui Fanego R, Padilla B. Bases moleculares de la neuroinmunología. II Parte. Reibergrama y su uso en Neuroinmunología. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2005;77(4) [acceso: 15/04/2018]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312005000300007.
4. Dorta AJ, Reiber H, Noris E, Padilla B, Coifui RB, Robinson MA, et al. Neuroinmunología Básica. Academia. E, editor. La Habana. 2007.
5. Castillo González W, González Losada C, Iglesias González IM, Dorta Contreras AJ. Pesquisa inmuno-epidemiológica en niños con meningoencefalitis vírica vacunados contra la parotiditis, rubéola y sarampión. Vaccimonitor [Internet]. 2019; 28:19-28 [acceso: 30/05/2019]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2019000100019&nrm=iso.
6. Cruz Quevedo M, Castillo González W, Dorta Contreras AJ. IgG anti-Toxoplasma gondii antibody index as a measure of the naturally-acquired immune intrathecal response in neuroepidemiological study. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas [Internet]. 2019;38(3) [acceso: 12/06/2020]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/335893444_IgG_anti-Toxoplasma_gondii_antibody_index_as_a_measure_of_the_naturally-acquired_immune_intrathecal_response_in_neuroepidemiological_study
7. Hottenrott T, Dersch R, Berger B, Rauer S, Huzly D, Stich O. The MRZ reaction in primary progressive multiple sclerosis. Fluids and barriers of the CNS [Internet]. 2017 [acceso: Feb 19 2019]; 14(1):2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28166789>.

8. Martín Peinador Y, Jiménez Alés R, Suárez Rodríguez A, Berghezan Suarez A, Morillo Gutierrez B, D. MS. Niño con infecciones recurrentes. Guía de Algoritmos en Pediatría de Atención Primaria [Internet]. 2016 [acceso: 5/04/2019]. Disponible en: https://algoritmos.aepap.org/adjuntos/infecciones_recurrentes.pdf.
9. Espinosa Padilla SE, Blancas Galicia L, Berrón Ruiz LR, et al. Inmunodeficiencias primarias en el adulto. Un reto diagnóstico para medicina interna. Revista de Investigación Clínica [Internet]. 2014; 66(2):164-72 [acceso: 25/04/2019]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revinvcli/nn-2014/nn142j.pdf>.
10. Anaya JM, Ramirez-Santana C, Alzate MA, et al. The Autoimmune Ecology. Frontiers in immunology [Internet]. 2016; 7:139- [acceso: 04/11/2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27199979>.
11. Abdelhak A, Hottenrott T, Mayer C, et al. CSF profile in primary progressive multiple sclerosis: Re-exploring the basics. PLoS One [Internet]. 2017; 12(8):e0182647 [acceso: 15/07/2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28797088>.
12. Castillo Leyva Y, Alonso Remedios A, de Lara García G, et al. Signos de alarma para el diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. Una propuesta adaptada a la provincia de Cienfuegos. MediSur [Internet]. 2017; 15:884-7 [acceso: 15/02/2019]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2017000600018&nrm=iso.
13. Steihn E, Fudemberg H. Serum levels of Immunoglobulins in health and disease. A survey: Pediatrics; 1966.
14. Caminal Montero L, Canora Lebrato J, Castro Salomó A, Coderch Aris M, León Vázquez F, Martín González RM, et al. Guía Clínica Enfermedades Autoinmunes Sistémicas SEMI-semFYC [Internet]. 2014 [acceso: 20/02/2019]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/298213350_Guia_Clinica_Enfermedades_Autoinmunes_Sistemicas_SEMI-semFYC_2014
15. Hussain S, Tripathi V. Smoking under hypoxic conditions: a potent environmental risk factor for inflammatory and autoimmune diseases. Military Medical Research [Internet]. 2018;5(11) [acceso: 15/03/2019]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5877397/pdf/40779_2018_Article_158.pdf.
16. Torreggiani S, Filocamo G, Esposito S. Recurrent Fever in Children. International journal of molecular sciences [Internet]. 2016;17(4):448

- [acceso: 24/02/2019]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27023528>.
17. Foeldvari I, Klotsche J, Kasapcopur O, et al. Proceedings of the 25th European Paediatric Rheumatology Congress. *Pediatric Rheumatology* [Internet]. 2018 [acceso: Mar 1 2019]; 16(Suppl 2): 52. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12969-018-0265-6>
 18. Palafox-Sánchez CA, Muñoz-Valle JF, Orozco-Barocio G, et al. Anticuerpos anti-citomegalovirus en pacientes con Lupus eritematoso generalizado. *Bioquímica* [Internet]. 2007; 32:95 [acceso: 1/02/2019]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57609829>.
 19. Costales Elizaldes D, Morera Barrios L, González García N, Chang Monteagudo A, Marcell Rodríguez L, Ustariz García CR, et al. Anticuerpos anticitomegalovirus y antiviruses de Epstein Barr en pacientes cubanos en espera de trasplante hematopoyético. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2017;33(2):1-9 [acceso: 12/04/2019]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/549>
 20. Chen K, Cheng MP, Hammond SP, Einsele H, Marty FM. Antiviral prophylaxis for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood advances* [Internet]. 2018;2(16):2159-2175 [acceso: 13/04/2019]. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018016493>
 21. Ludwig RJ, Vanhoorelbeke K, Leypoldt F, et al. Mechanisms of Autoantibody-Induced Pathology. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2017;8:603 [acceso: 30/01/2019]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.00603>.
 22. Curso de formación: Inmunodeficiencias 2019. *Continuum* [Internet]. 2019 [acceso: 20/09/2019]. Disponible en: https://continuum.aeped.es/files/guias/Material_descarga_2_ed_inmunodeficiencias.pdf.
 23. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries L, Moreno F, Dolya A, Bray F, Hesselting P, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *The Lancet. Oncology* [Internet]. 2017;18(6):719-731 [acceso: 23/05/2019]. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30186-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30186-9)
 24. Mayor PC, Eng KH, Singel KL, Abrams SI, Odunsi K, Moysich KB, et al. Cancer in primary immunodeficiency diseases: Cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *The Journal of allergy and clinical immunology* [Internet]. 2018; 141(3):1028-1035 [acceso: 12/06/2019]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.024>

25. De Oliveira-Serra F, Mosca T, Santos de Menezes M, Carvalho-Neves Forte W. Manifestaciones clínicas de la deficiencia de IgA. Rev Alerg Mex [Internet]. 2017; 64(1):34-9 [acceso: 13/01/2019]. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/ram/v64n1/2448-9190-ram-64-01-0034.pdf>.
26. Venero Fernández SF, Bringues Menzie V, Méndez Rotger MT, Fernández Casamayor A, Urbina Reinaldo J, Álvarez Castelló Mirtha, et al. Prevalencia, incidencia y factores asociados con reacción adversa a alimentos en infantes cubanos. Estudio de cohorte de base poblacional. Rev Alerg Méx [Internet]. 2018;65(2):117-127 [acceso: 24/01/2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.29262/ram.v65i2.301>.
27. Caraballo L, Zakzuk J, Lee BW, Acevedo N, Soh JY, Sánchez-Borges M, et al. Particularities of allergy in the Tropics. WAO Journal [Internet]. 2016;9(20) [acceso: 15/08/2019]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40413-016-0110-7>
28. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol [Internet]. 2020; 40(1):24-64 [acceso: 20/08/2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7082301/>
29. Fernández F, Campillay R, Palma V, Norambuena X, Quezada A, Inostroza J. Deficiencia de anticuerpos específicos: inmunodeficiencia primaria asociada a alergia respiratoria. Revista Chilena de Pediatría [Internet]. 2016 [acceso: 15/02/2019]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037041061630119X>.
30. Londoño Ruiz G, Quintero Montealegre S, Saldarriaga González E. Caracterización epidemiológica de las inmunodeficiencias primarias en el Hospital Universitario de Neiva entre enero de 1997 y enero de 2003; 2014 [acceso: 12/01/2019]. Disponible en: <https://contenidos.usco.edu.co/salud/images/documentos/grados/T.G.M.edicina/410.T.G-Germán-Darío-Londoño-Ruiz,-Sebastián-Quintero-Montealegre,-Erika-Lisseth-Saldarriaga-González-2014.pdf>

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses

Contribución de autoría

Alberto Juan Dorta Contreras: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, adquisición de fondos, investigación, metodología, administración del proyecto, recursos, supervisión, validación, borrador original, redacción, revisión y edición.

William Castillo González: Curación de datos, investigación, metodología, visualización, borrador original, redacción, revisión y edición.

Mileydis Cruz Quevedo: Curación de datos, investigación, metodología, borrador original, redacción, revisión y edición.

Charles Nelson Anderson-Cruz: Curación de datos, borrador original, redacción, revisión y edición.