

Multimed 2018; 22 (4)
JULIO-AGOSTO**ARTICULO ORIGINAL****UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS. GRANMA**
CENTRO MÉDICO AMBULATORIO
HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL DOCENTE CARLOS MANUEL
DE CÉSPEDES. BAYAMO. GRANMA.**Inmunodeficiencias secundarias en niños de 1-7 años. Factores predisponentes. Granma. 2012-2017****Secondary immunodeficiencies factor risk in children from 1 to 7 years. Granma. 2012-2017****Esp. Inmunol. Reynel Marrón González, ^I Esp. Inmunol. /MGI Bárbara de la Caridad Addine Ramírez, ^{II} MsC. Tec. Educ. Jorge Manuel Díaz Vidal, ^{II} Res. Inmunol. Maricarmen González Costa, ^I Lic. Bioq. Biol. Cel. Lázaro Eduardo Valdés Izaguirre, ^{II} Lic. Educac. Biol. Jorge Lino Rodríguez Rodríguez. ^{II}**

^I Centro Médico Ambulatorio. Hospital Provincial General Docente Carlos Manuel de Céspedes. Bayamo. Granma, Cuba.

^{II} Filial de Ciencias Médicas Dr. Efraín Benítez Popa. Bayamo. Granma, Cuba.

RESUMEN

Las inmunodeficiencias secundarias son los déficits inmunológicos más frecuentes. Identificar los factores predisponentes para su aparición, contribuyen a su correcto diagnóstico. Se realizó un estudio de casos y controles en el Centro Médico Ambulatorio de Granma (CMA) del 2012 al 2017, dirigido a determinar los factores pronósticos asociados a inmunodeficiencias secundarias en niños de 1 a 7 años de

edad. La muestra estuvo constituida por 150 pacientes, 50 con inmunodeficiencias, considerados casos y 100 sin inmunodeficiencias que conformaron el grupo control. Se analizó edad, sexo, presencia de infecciones, parasitismo intestinal, anemia, desnutrición y disbiosis. El procesamiento estadístico incluyó estadística descriptiva, chi-cuadrado y *odds ratio* para identificar la asociación entre variables, análisis univariado y multivariado, este último empleando regresión logística binaria. El factor predisponente para inmunodeficiencias secundarias de mayor impacto fue la disbiosis. Se asocian las edades entre 1 y 3 años, la anemia el parasitismo y la desnutrición.

Palabras claves: Inmunodeficiencias, inmunodeficiencias secundarias, disbiosis.

ABSTRACT

Secondary immunodeficiencies are, among the immunologic deficit, the most frequent ones. Identifying the predisposing factors for its appearance contributes to the correct diagnosis. An analytic study of cases and control at Granma's ambulatory Medical Center (CMA) from 2012 to 2017, was carried out to determine the prognostic cases associated to secondary immunodeficiency disorders in children from 1 to 7 years. The sample was composed by 150 patients, 50 with immunodeficiencies that were considered cases, and 100 without immunodeficiency disorders that conformed the control group. Age, sex, presence of viral and bacterial infections, intestinal parasitism, anemia, undernutrition and disbiosis were taken into consideration. The statistical processing included descriptive statistics, using measures of summary for qualitative variables. Inferential statistics were used in the bi-variable analysis through chi squared to identify association with $p < 0.05$. and odds ratio to quantify the interval of confidence and its association. An unvaried and multivariate analyses were carried out and the second mentioned was used binary logistic regression. The predisposing factors with a greater impact were the dibiosis and the presence of bacterial and viral infections. Ages between 1 and 3 years, anemia, undernutrition were associated with the possibility of suffering from secondary immunodeficiencies. Sex was not associated with the immunodeficiencies.

Key words: immunodeficiencies, secondary immunodeficiencies, disbiosis.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades por inmunodeficiencias son un grupo de trastornos que reflejan un déficit cuantitativo y cualitativo en uno o más componentes del sistema

inmunológico. Las causas pueden estar presentes desde el nacimiento debido a la alteración de un gen (inmunodeficiencias primarias) ¹ o desarrollarse con el paso de los años secundario a otra afección o condición (inmunodeficiencias secundarias). ²

Las inmunodeficiencias secundarias son más frecuentes y se resuelven en cuanto desaparece la causa que lo originó. Pueden aparecer en cualquier persona, pero mucho más en edades pediátricas, por múltiples factores.

Entre los factores más comunes pueden mencionarse las infecciones, también pueden ser secundarias a las enfermedades malignas, los defectos nutricionales, la prematuridad, las enfermedades autoinmunes, las anomalías cromosómicas, los traumatismos, las cirugías, la extirpación de órganos linfoides como amígdalas y bazo, las intoxicaciones por drogas o alcohol, la radioterapia, los tratamientos con drogas inmunosupresoras como los citostáticos y corticosteroides, las quemaduras extensas y el estrés. ³

Son más frecuentes en los países en vías de desarrollo, no así en los del primer mundo. Se considera que la causa más frecuente de inmunodeficiencia secundaria es la malnutrición. ⁴

Existen enfermedades infecciosas que causan inmunodeficiencias como, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus linfotrofo de células T humanas de tipo 1 (HTLV-1), el virus del Epstein Bar,⁵ el virus del dengue, el virus de la hepatitis B y C, bacterias como la *Salmonella tify*, los *Clostridium* y parásitos como la *Giardia lamblia* entre otros microorganismos. ⁶ En los niños el hecho de infectarse con frecuencia lleva a la inapetencia, seguidamente a la desnutrición que al causar déficit proteico culminan con déficit inmunitarios y se cae en un círculo vicioso que pone en peligro la vida del paciente.

La capacidad de respuesta a diversos antígenos depende de la edad del individuo. Los niños pequeños tienen una mayor susceptibilidad a las infecciones. Durante la infancia la capacidad de respuesta inmune se incrementa con la edad, pero en las etapas más tempranas se produce inmunodeficiencia fisiológica por el catabolismo normal de las inmunoglobulinas obtenidas pasivamente desde la madre. ⁶

En el caso específico de la relación existente entre la anemia y las inmunodeficiencias, la literatura internacional explica fenómenos por lo cual coinciden ambas en un mismo paciente, pero no asume posturas sobre la existencia

de una relación causa – efecto en algún sentido. Las deficiencias en sistemas enzimáticos para plegar proteínas y lograr estructuras denominadas dominios de inmunoglobulinas, causa tanto inmunodeficiencias como anemias pues los anticuerpos, los transportadores de hierro y las cadenas proteicas de la hemoglobina comparten este tipo de estructuras. ⁷

En el caso de la existencia de enfermedades infecciosas agudas a repetición (características del paciente inmunodeficientes), se conoce que la secreción de citoquinas de la inmunidad innata como el TNF, la IL-1 y la IL-6, disminuyen la producción de eritropoyetina, por lo que disminuye la formación de glóbulos rojos y conlleva a anemias microcíticas. ⁸

Históricamente, las investigaciones han centrado su atención en demostrar la influencia de las inmunodeficiencias sobre otros cuadros como la aparición de enfermedades infecciosas, la desnutrición, las alergias, la anemia, entre otros, pero muy poco se discute sobre la relación en sentido contrario, donde se analicen a estos últimos factores como causas, o como desencadenantes o agravantes de las inmunodeficiencias.

La correcta identificación de los factores predisponentes para padecer de inmunodeficiencias secundarias, contribuye a su correcto diagnóstico, amplía la resolución diagnóstica y terapéutica de la atención primaria de salud, evita el uso inadecuado de inmunomoduladores y contribuye al mantenimiento de coberturas vacunales adecuadas. La identificación de los principales factores asociados en Granma a las inmunodeficiencias secundarias, facilita la contextualización de los índices internacionales de sospecha de inmunodeficiencias primarias, organiza los servicios de las especialidades de inmunología ,alergia, pediatría y neumología y demuestra a la comunidad médica que no todas las infecciones dependen solo del estado inmunológico del paciente, llamando la atención sobre la necesidad de , con la visión integradora a las edades pediátricas, se logre un enfoque preventivo con respecto a las inmunodeficiencias secundarias.

Lo planteado fundamenta la presente investigación que se realizó con el objetivo de determinar los factores predisponentes asociados con inmunodeficiencias secundarias en niños de 1 a 5 años de edad en Granma.

MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico, de casos y controles en el Servicio de Inmunoalergia del Centro Médico Ambulatorio del Hospital Carlos M. de Céspedes, entre el 2012 y 2017.

El universo estuvo constituido por 150 pacientes con edades comprendidas entre 1 y 7 años de edad, 50 con inmunodeficiencias secundarias considerados casos y 100 considerados controles. Todos cumplieron los criterios de inclusión (pacientes con edades entre 1 y 7 años que se atendieron en el servicio de Inmunoalergia) y no fue aplicable la exclusión (aquellos pacientes en los que no fue posible recoger todas las variables de interés para la investigación o con sospecha de autoinmunidad). Por lo que la muestra coincide con el universo, con una razón entre casos y controles de 1:2. Se establecieron características comunes entre ambos grupos fueron (la misma provincia, atendidos por los mismos médicos, complementarios realizados en el mismo laboratorio, con esquema de vacunación completo.)

Se estudiaron como variables independientes las inmunodeficiencias secundarias y como dependientes la edad, sexo, presencia de enfermedades infecciosas virales y bacterianas (no se incluye catarro común), parasitismo intestinal, anemia, desnutrición y disbiosis.

Se usaron los métodos teóricos: análisis - síntesis, inductivo - deductivo e histórico - lógico; de los empíricos: la observación y el estadístico, el cual se realizó en tres etapas:

ETAPA I. Incluyó estadística descriptiva, haciendo uso de medidas de resumen para variables cualitativas, frecuencia absoluta y frecuencia relativa.

ETAPA II: Se realizó el análisis, univariado, Se calculó el *odds ratio* (OR) para cada uno de los factores hipotéticamente influyentes en la aparición de inmunodeficiencias secundarias, así como en la estimación de sus intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %).

ETAPA III. Se determinó la influencia independiente de cada uno de los factores empleando con el análisis multivariado empleando regresión logística binaria, en el

que se incluyó aquellos factores que en el análisis univariado tuvieron un nivel de significación menor o igual a 0.05.

Parámetros de asociación para análisis univariado y multivariado

1. Factor predisponente $OR > 1$ y $p \leq 0,05$.

Para el procesamiento de los datos se utilizó el Programa IBM *SPSS Statistics* versión 22.0 para *Windows*, con una confianza 95 %. Se empleó el *Microsoft Office* 2010, sobre la plataforma de *Windows XP*. El texto se redactó con el programa *Microsoft Word*. Los resultados obtenidos se muestran en tablas descriptivas confeccionadas con el auxilio del tabulador electrónico *Microsoft Excel*.

Aspectos éticos Los datos de los pacientes en estudio solo fueron escrutados por los autores y tutores y serán utilizados sólo con fines científicos y en ningún momento se publicará la identidad de las personas bajo investigación.

RESULTADOS

Al analizar la relación entre los factores demográficos y la aparición de inmunodeficiencias secundarias se obtuvo que en el caso del sexo predominó el masculino en el grupo de inmunodeficientes (71,15 %) y el femenino en el grupo control (69,23 %) Estos aspectos descriptivos fueron corroborados al analizar que $OR = 0,275$ lo que permite saber que no existe asociación entre el sexo y los déficits inmunológicos secundarios, con significación estadística, $p = 0,000$.

Respecto a la edad, existió un predominio del grupo de 1 a 3 años tanto en los casos como en los controles, 88,46 % y 68,26 %, respectivamente, observándose mayor predominio en los casos. El análisis del $OR = 3,536$ permite plantear que existe asociación con la edad, con significación estadística ($p = 0,008$). Los niños de 1 a 3 años padecerán aproximadamente 3 veces más de inmunodeficiencias secundarias que los que se encuentran entre 4 y 7 años de edad.

Tabla 1. Análisis univariado. Factores demográficos predisponentes para Inmunodeficiencias secundarias en niños de 1-5 años. Granma.2012-2017.

Variables demográficas	Casos (50)		Controles (100)		Total		OR	P	IC
	No.	%	No.	%	No.	%			
Edad									
1-3 años	45	88,46	69	68,26	113	75,0	3,536	0,008	0,470-2,118
4 -7 años	5	11,53	31	31,73	35	25,0			
Sexo	No.	%	No.	%	No.	%			
Femenino	14	28,84	70	69,23	63	42,94	0,275	0,000	0,134-0,562
Masculino	36	71,15	40	40,38	75	50,64			

Los procesos infecciosos por bacterias y virus se asociaron con las inmunodeficiencias secundarias, predominando en los pacientes del grupo caso con un 96,52 % del total, en los controles existió homogeneidad entre los que padecieron de infecciones virales y bacterianas y los que no. Existe asociación estadísticamente significativa con $OR = 27$ y $p = 0,00$. Los pacientes expuestos a estas enfermedades infecciosas tendrán la posibilidad de padecer 27 veces más de inmunodeficiencias secundarias que los que no presenten este tipo de infecciones. De igual modo las enfermedades parasitarias predisponen a los pacientes que las padecen a desarrollar 10 veces más inmunodeficiencias secundarias, que los que no tienen parasitismo intestinal. El $OR = 10,28$ y $p = 0,00$ corroboran en el análisis univariado la asociación entre ambas variables.

Tabla 2. Análisis univariado. Factores directamente relacionados con infecciones predisponentes para Inmunodeficiencias secundarias en niños de 1-5 años. Granma. 2012-2017.

Variables relacionadas directamente con infecciones		Casos (52)		Controles (104)		Total (156)		OR	P	IC
		No.	%	No.	%	No.	%			
Por bacterias y virus	Si	50	96,52	50	48,07	100	64,10	27,0	0,00	6,241-116,816
	No	2	3,84	54	51,92	56	35,89			
Parasitismo intestinal	Si	32	61,53	14	13,46	46	29,48	10,286	0,00	4,653-22,737
	No	20	38,56	90	83,56	110	70,51			

Los pacientes con anemia, desnutrición y disbiosis tendrán la posibilidad de padecer 11, 26 y 14 veces más de inmunodeficiencias que los pacientes que no los padezcan respectivamente.

El análisis univariado de la anemia como factor predisponente padecer de inmunodeficiencia arrojó que existe asociación con un OR= 11,182 y p= 0,000. Se evidencio también al analizar que el 75 % de los pacientes inmunodeficientes presentaron anemia.

La desnutrición resulto asociada con las inmunodeficiencias secundarias y constituye un factor predisponente para padecerla con OR=26,70 con significación estadística, p=0,000.

La inmunodeficiencia secundaria también puede producirse en niños con disbiosis, ambas variables se asociaron con OR=14,79 y p=0,000.

Tabla 3. Análisis univariado. Factores directamente no relacionados con infecciones predisponentes para Inmunodeficiencias secundarias en niños de 1-5 años. Granma. 2012-2017.

Variables no relacionadas directamente con infecciones		Casos (52)		Controles (104)		Total (156)		OR	P	IC
		No.	%	No.	%	No.	%			
Anemia	Si	39	75,00	22	21,15	61	39,10	11,182	0,000	5,103-24,503
	No	13	25,00	82	78,84	95	60,89			
Desnutrición	Si	23	44,23	3	2,88	26	16,66	26,701	0,000	7,483-95,270
	No	29	55,76	101	97,11	130	83,33			
Disbiosis intestinal	Si	42	80,76	23	22,11	65	41,66	14,791	0,000	6,445-33,945
	No	10	19,23	81	77,88	91	58,33			

En el análisis multivariado, los factores que se asociaron de forma independiente y significativa a las inmunodeficiencias secundarias la presencia de infecciones virales y bacterianas (exp B=67,77 p=0,001) y las disbiosis (exp B= 19,772, p=0,019). En los pacientes con estos factores presentes, se incrementó el riesgo 67,7 y 19,7 más, de forma independiente, respectivamente. El parasitismo mostró asociación sin significación estadística (Exp B= 2,857 p= 0,138); no demostrándose esta asociación en el resto de los factores incluidos en este análisis. (tabla 4)

Tabla 4. Análisis multivariado. Resultado del ajuste del modelo con las variables seleccionadas.

Factores	exp B	P	IC	
			Inferior	superior
Infecciones bacterianas y virales	69,777	0,001	5,44	894,58
Parasitismo	2,857	0,138	0,024	3,483
Edad	0,036	0,006	0,003	0,387
Anemia	0,292	0,330	0,024	3,483
Desnutrición	0,850	0,801	0,240	3,014
Disbiosis	19,772	0,019	1,630	239,776

DISCUSIÓN

Es de mayor manejo entre la población, el personal médico de Cuba y en general, el mundo, la influencia que sobre la aparición de infecciones tienen las inmunodeficiencias, pero no está suficientemente detallado el proceso en el sentido inverso, tanto para las infecciones como para otros factores como la desnutrición, las disbiosis, etc. Esto tendría importancia a la hora de eliminar los círculos de influencia multidireccionales que se establecen entre inmunodeficiencias secundarias y sus factores predisponentes.

El sexo no se presentó como un factor predisponente a padecer de inmunodeficiencias. Las principales causas que justifican la asociación entre ambas variables son las diferencias hormonales, que se hacen más evidentes en pacientes mayores de 7 años, pues las existentes antes de los 7 años no justifican diferencias en el funcionamiento inmune. Otra causa que asocia la inmunodeficiencia con el sexo masculino es el predominio de inmunodeficiencias primarias (IDP) asociadas al cromosoma X que, no están incluidas en esta investigación.

Coincidimos con resultados obtenidos en Irán en los que no se evidenciaron diferencias en cuanto a sexo en grupos de edades comprendidos de 1 a 6 años.⁹ Otros autores reportan predominio del sexo masculino por prestarse menos atención higiénico ambiental a los varones que a las hembras.¹⁰ Los niños con de 1 a 3 años presentan inmadurez natural del sistema inmune y especial disminución de los anticuerpos antipolisacáridos. Elena Pérez y colaboradores en 2017 reportaron una incidencia predominante en estas edades de inmunodeficiencias secundarias a infecciones por microorganismos con capsula de polisacáridos¹¹ Esta investigación excluyó al catarro común dentro de las infecciones virales a considerar. Los procesos infecciosos generan inmunodeficiencias por consumo de efectores de la respuesta inmune, por disregulación del mismo¹² o porque existe microorganismos que dentro de sus estrategias de evasión inmunosuprimen al huésped, como el neumococo, los Cocksackie virus, echo virus, los herpes¹³ entre otros. Melani Ruffner y colaboradores encontraron asociación entre infecciones virales e inmunodeficiencia, planteando su existencia en las inmunodeficiencias primarias y no se asoció en el caso de las secundarias, aspecto este en el que no se concuerda la presente investigación.¹³

Se incluyeron presente análisis desde infecciones leves hasta las más graves. En el caso de infecciones más severas, la disonancia inmunológica secundaria a la sepsis

puede justificar una inmunodeficiencia secundaria. Coincidimos con un estudio realizado en unidades de cuidados intensivos pediátricos en los que niños inmunocompetentes al ingreso, luego de sufrir *shock séptico* mostraron disminución en parámetros inmunológicos como el complemento, las citoquinas, algunos isotipos de anticuerpos y el conteo linfocitario.¹⁴ Los pacientes con infecciones además dejan de comer o se les administran antibióticos que pueden conducir a disbiosis. La asociación entre uso de antibióticos disbiosis y afectación secundaria de la inmunidad se evidencio en un estudio publicado en 2015 sobre terapia antimicrobiana y respuesta inmune, que coincide con los resultados de la investigación que se expone, pero que valoró por separado los aspectos que causaron la inmunodeficiencia, hecho en el que no se coincide.¹⁵

El análisis univariado de la relación entre el parasitismo intestinal y las inmunodeficiencias secundarias arrojó que los niños con este factor predisponente tienen 10 veces más posibilidades de padecer de inmunodeficiencias secundarias que los que tienen presente el factor. En la india se describen que del total de pacientes con helmintiasis que se han estudiado, aproximadamente un 40 % padece de inmunodeficiencias que no estaban presentes antes de la parasitosis, siendo considerado como factores asociados.¹⁶ Los parásitos como *Giardia lamblia*, necátor americano, *Entoameba histolítica*, *Strogiloide estercolaris* y *Fasciola hepática* entre otros producen inmunosupresión por sintetizar análogos de los receptores de citoquinas, inducir la secreción de citoquinas inmunosupresoras y porque polarizan la respuesta inmune hacia patrón Th2, quedan así disminuido el patrón Th1 que brinda la principal orquestación para repuestas celulares y de IgG.¹⁷ Además los parásitos causan en muchos casos malabsorción intestinal que también disminuye la función del sistema inmune. Discrepamos de lo demostrado en un estudio en 2013 que observó un aumento de la respuesta antiinflamatoria con patrón Th1 en niños con parasitosis crónicas¹⁸

Los niños con anemia tienen 11 veces más posibilidades de padecer de inmunodeficiencias secundarias que los pacientes con cifras de hemoglobina normales. Coincidimos con un estudio realizado en Estados Unidos sobre las anemias moderadas, en el que, entre las enfermedades que aparecían al extenderse en el tiempo, describieron inmunodeficiencias secundarias al aplanamiento de las vellosidades intestinales y a la disminución en la activación de los linfocitos T.¹⁹ En la presente investigación no se distinguen tipos de anemias.

La hipoxia tisular producida por la anemia afecta órganos con funciones inmunológicas, dígase hígado, bazo, timo²⁰ o ganglios linfáticos, además de la intervención de la hemoglobina en el metabolismo del hierro, hierro que forma parte de algunos mecanismos asociados a la inmunidad como la lactoferrina y algunas defensinas, por si fuese poco de forma indirecta los efectos de la anemia sobre el estado nutricional afectan también a la inmunidad. En estudio realizado en 2012 se mostró la aparición de poblaciones linfocitarias disminuida en niños alérgicos que sufrían de anemia.²⁰ Los déficits de folatos y vitamina B12, están asociados además de a tipos específicos de anemia con trastornos en la maduración de los linfocitos y los fagocitos lo que explicaría la asociación de estas anemias con déficits inmunológicos secundarios. Estudio sobre el tratamiento de la anemia perniciosa incluye en su descripción el hecho de que de los pacientes con este tipo de anemia el 30 % padece de inmunodeficiencia asociados con megaleucocitos disfuncionales. Lo descrito coincide con la presente investigación en la relación descrita.²¹

La desnutrición energonutricional hace que los pacientes que la padecen tengan 26 veces más posibilidades de padecer de inmunodeficiencia secundaria que los pacientes eutróficos. Las células inmunes precisan en sus metabolismos diferentes nutrientes, los anticuerpos, las citoquinas y los componentes del complemento son de naturaleza glicoproteína y por tanto necesitan la incorporación de aminoácidos esenciales en la dieta para poder sintetizarse. El complemento por solo poner otro ejemplo precisa minerales como el magnesio para funcionar correctamente, el zinc es imprescindible en la maduración de los linfocitos y en correcto desarrollo y mantenimiento del funcionamiento del timo.

La vitamina A y D constituyen una señal necesaria para el retorno a casa de los linfocitos que defienden las mucosas y la piel respectivamente. Todas estas razones argumentan porque la carencia de nutrientes tendría un claro impacto sobre la inmunidad. Un estudio de revisión de varias investigaciones sobre los parámetros del sistema inmune que se alteran en la desnutrición coincide de manera general con este estudio en la influencia de la desnutrición en el funcionamiento global,²² pero al describir los aspectos inmunológicos en lo que no encontraron asociación incluyen los niveles de IgA y proteínas de fase aguda, que aunque no se especifican en esta investigación sí estuvieron incluidos en lo que se plasma como inmunodeficiencia, por otro lado se coincide en la hipoplasia tímica y el pobre

funcionamiento del complemento que puede aparecer secundario a la desnutrición.²²

Los niños con disbiosis padecerán 14 veces más de inmunodeficiencias secundarias que los que presenten un microbioma humano equilibrado y estable. La importancia de las disbiosis en el origen de las inmunodeficiencias ha cobrado auge. Esta investigación coincide con la descripción en 2014 de inmadurez en la composición y funcionamiento del microbioma en el 70 % de los pacientes desnutridos e inmunodeficientes.²³ La microbiota normal es la fuente antigénica fundamental para activar a los linfocitos T gamma delta que defienden la mucosa²⁴ e intervienen en la síntesis enzimática de disacaridasas y a los linfocitos B para producir IgA, de ocurrir una alteración en la fuente antigénica, se pierde el estímulo para el establecimiento de la defensa mucosa en intestino y en otras mucosas que al final son la fuente fundamental de la IgA sistémica.

En los déficits celulares también se ve afectada la cooperación celular necesaria para el cambio de clase hacia IgA que defiende las mucosas y al estar deficitaria provoca alteraciones del tejido linfoide asociado a mucosas, que a la larga desembocan en disbiosis, estableciéndose un círculo cerrado.²⁵ En este tipo de inmunodeficiencia se afecta la histología del tejido gastrointestinal, que para restablecer los espacios que no ocupan los linfocitos T gamma delta y las células M, establece más enterocitos en mucosa que provocan hipersecreción mucosal, cambios del pH y disbiosis, lo que empeora el ciclo ya referido.¹⁸

Las infecciones bacterianas y virales constituyeron el factor de riesgo más significativo tanto en el análisis univariado como en el multivariado, hecho reconocido en la literatura nacional e internacional.²⁶ Las disbiosis también constituyeron factor de riesgo ubicándose en segunda posición en análisis multivariado y en cuarta por el univariado. Ambas variables son para los autores factores de encrucijada pues desencadenan relaciones multidireccionales, que conllevan a círculos de interacción entre todos los factores de riesgos analizados en la presente investigación. Las enfermedades infecciosas desnutren, conllevan anemia, a un aumento catabólico y por tanto aumentan las demandas energéticas y a disbiosis e inmunosuprimen.⁹ Las disbiosis, causan diarreas que desnutre, causan anemia, causan disregulación y supresión inmunológica.²⁷

El resto de los factores no constituyeron riesgos en análisis multivariado por lo que consideramos su efecto debe ser el resultado de la interacción entre ellos y los factores de mayor importancia.

CONCLUSIONES

Los factores predisponentes asociados a inmunodeficiencias secundarias por análisis univariado fueron las anemias, la desnutrición, el parasitismo intestinal, las edades entre 1 y 3 años las infecciones virales y bacterianas y las disbiosis. Los factores predisponentes asociados a inmunodeficiencias secundarias por análisis multivariado fueron las infecciones virales y bacterianas y las disbiosis. El sexo no se asoció a la aparición de inmunodeficiencias secundarias. El tratamiento adecuado de la anemia, el parasitismo, la desnutrición, las infecciones bacterianas o virales y la restitución del microbioma humano evitan la aparición de inmunodeficiencias secundarias, la remisión inadecuada a inmunología y el uso inadecuado de fármacos inmunoestimulantes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bousfiha A, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova J, et al. Primary Immunodeficiency Diseases Worldwide: More Common than Generally Thought. *J Clin Immunol* [Internet]. 2013 [citado 22 Jun 2017]; 33 (1): 1-7. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10875-012-9751-7>.
2. Immune Deficiency Foundation. Specific Antibody Deficiency. [Internet]. 2016 [citado 22 Jun 2017]. Disponible en: <http://primaryimmune.org/about-primary-immunodeficiencies/specific-disease-types/specific-antibody-deficiency/>.
3. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Inmunología celular y molecular*. 8ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2015.
4. Routes JM, Verbsky JW. Immunodeficiency Presenting as an Undiagnosed Disease. *Pediatr Clin North Am*. 2017; 64(1): 27-37.
5. Knowlton ER, Lepone LM, Li J, Rappocciolo G, Jenkins FJ, Rinaldo CR. Professional antigen presenting cells in human herpesvirus 8 infection. *Front Immunol* [Internet]. 2013 [citado 22 Jun 2017]; 3:427. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2012.00427/full>.

-
6. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J, Chatila T, Conley M, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol* [Internet]. 2015 [citado 22 Jun 2017]; 35(8):696-726. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10875-015-0201-1>.
7. Uversky VN, Davé V, Iakoucheva LM, Malaney P, Metallo SJ, Pathak RR, et al. Pathological unfoldomics of uncontrolled chaos: intrinsically disordered proteins and human diseases. *Chem Rev*. 2014. 114(13):6844–79.
8. Sun CC, Vaja V, Babitt JL, Lin HY. Targeting the hepcidin-ferroportin axis to develop new treatment strategies for anemia of chronic disease and anemia of inflammation. *Am J Hematol* [Internet]. 2012 [citado 22 Jun 2017]; 87(4):392-400. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3653431/>.
9. Aghamohammadi A, Abolhassani H, Mohammadinejad P, Rezaei N. The approach to children with recurrent infections. *Iran J Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2012 [citado 22 Jun 2017]; 11(2):89–109. Disponible en: <http://ijaai.tums.ac.ir/index.php/ijaai/article/view/335/335>.
10. Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, Carneiro Sampaio M, Condino Neto A, Tavares-Costa-Carvalho B, et-al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: the second report of the LAGID registry. *J Clin Immunol* [Internet]. 2011[citado 22 Jun 2017]; 27(1):101-8. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10875-006-9052-0>.
11. Perez E, Bonilla F, Orange J, Ballou M. Specific Antibody Deficiency: Controversies in Diagnosis and Management. *Front Immunol* [Internet]. 2017 [citado 22 Jun 2017]; 8:586. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.00586/full>.
12. Chatzipanagiotou S, Ioannidis A, Trika-Graphakos E, Charalampaki N, Sereti C, Piccinini R, et al. Detecting the hidden properties of immunological data and predicting the mortality risks of infectious syndromes. *Front Immunol* [Internet]. 2016 [citado 22 Jun 2017]; 7:217. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4901050/>.

-
13. Ruffner MA, Sullivan KE, Henrickson SE. Recurrent and Sustained Viral Infections in Primary Immunodeficiencies. *Front Immunol* [Internet]. 2017 [citado 22 Jun 2017]; 8:665. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.00665/full>.
14. Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity* [Internet]. 2014 [citado 22 Jun 2017]; 40(4):463–75. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761314001150?via%3Dihub>.
15. Anuforom O, Wallace GR, Piddock LV. The immune response and antibacterial therapy. *Med Microbiol Immunol* [Internet]. 2015 [citado 22 Jun 2017]; 204(2): 151–9. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00430-014-0355-0>.
16. Biswal DK, Debnath M, Kharumnuid G, Thongnibah W, Tandon V. Northeast India Helminth Parasite Information Database (NEIHPID): Knowledge Base for Helminth Parasites. *PLoS ONE* [Internet]. 2016 [citado 22 Jun 2017]; 11(6): e0157459. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0157459>.
17. Caraballo L, Zakzuk J. Consideraciones sobre la evolución de la respuesta inmunitaria Th2 y sus posibles relaciones con parasitosis y alergia. *Biomédica* [Internet]. 2012 [citado 22 Jun 2017]; 32(1). Disponible en: <https://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/419/1606>.
18. Raetz M, Hwuang SH, Wilhelm CL, Kirkland D, Benson A, Sturge CR, et al. Parasite-induced TH1 cells and intestinal dysbiosis cooperate in IFN- γ -dependent elimination of Paneth cells. *Nat Immunol* [Internet]. 2013 [citado 22 Jun 2017]; 14(2): 136–42. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/ni.2508>.
19. Le CHH. The Prevalence of Anemia and Moderate-Severe Anemia in the US Population (NHANES 2003-2012). *PLoS ONE* [Internet]. 2016 [citado 22 Jun 2017]; 11(11): e0166635. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0166635>.

-
20. Tulic MK, Andrews D, Crook ML, Charles A, Tourigny MR, Moqbel R, Prescott SL. Changes in thymic regulatory T-cell maturation from birth to puberty: differences in atopic children J Allerg Clin Immunol. 2012; 129(1):199–206.
21. Andres E, Serraj K. Optimal management of pernicious anemia. J Blood Med [Internet]. 2012 [citado 22 Jun 2017]; 3: 97–103. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3441227/>.
22. Rytter MJH, Kolte L, Briend A, Friis H, Christensen VB. The Immune System in Children with Malnutrition—A Systematic Review. PLoS ONE [Internet]. 2014 [citado 22 Jun 2017]; 9(8): e105017. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0105017>.
23. Subramanian S, Huq S, Yatsunenko T, Haque R, Mahfuz M, Alam MA, et al. Persistent gut microbiota immaturity in malnourished Bangladeshi children. Nature [Internet]. 2014 [citado 22 Jun 2017]; 510: 417–21. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature13421>.
24. Casadevall A, Pirofski LA. What is a host? Incorporating the microbiota into the damage-response framework. Infect Immun [Internet]. 2015 [citado 22 Jun 2017]; 83:2–7. Disponible en: <https://iai.asm.org/content/iai/83/1/2.full.pdf>.
25. Nguyen MT, Uebele J, Kumari N, Nakayama H, Peter L, Ticha O, et al. Lipid moieties on lipoproteins of commensal and non-commensal staphylococci induce differential immune responses. Nature Comm [Internet]; 2017 [citado 22 Feb 2018]; 8:224–6. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-017-02234-4>.
26. Nguyen MT, Hanzelmann D, Hartner T, Peschel A, Götz F. Skin-specific unsaturated fatty acids boost the *Staphylococcus aureus* innate immune response. Infect. Immun [Internet]. 2015 [citado 22 Feb 2018]; 84(1):205–15. Disponible en: <https://iai.asm.org/content/84/1/205.long>.
27. Zhu W, Winter MG, Byndloss MX, Spiga L, Duerkop BA, Hughes ER, et al. Precision editing of the gut microbiota ameliorates colitis. Nature [Internet]. 2018 [citado 14 Mar 2018]; 553: 208–11. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature25172>.

Recibido: 5 de abril de 2018.

Aprobado: 9 de mayo de 2018.

Reynel Marrón González. Centro Médico Ambulatorio. Hospital Provincial General

Docente Carlos Manuel de Céspedes. Bayamo. Granma, Cuba. Email:

addine@infomed.sld.cu.