

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION**  
**SECRETARIA DE SALUD**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**“ESTUDIO COMPARATIVO DEL TRATAMIENTO COMBINADO CON ANTIBIOTICOS PROFILACTICOS E INTERFERON GAMMA VS ANTIBIOTICOS PROFILACTICOS PARA EL MANEJO DE LOS PROCESOS INFECCIOSOS EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRONICA EN EL INP”.**

**TRABAJO DE INVESTIGACION**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ALTA ESPECIALIDAD EN**  
**INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS**

**PRESENTA:**

**DR. ARISTOTELES ALVAREZ CARDONA**

**TUTOR DE TESIS**

**DRA. SARA ELVA ESPINOSA PADILLA**

**TUTOR METODOLOGICO**

**DR. ALEJANDRO G. GONZALEZ GARAY**

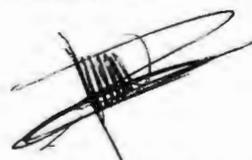
**I N P**  
**CENTRO DE INFORMACION**  
**Y DOCUMENTACIÓN**

“ESTUDIO COMPARATIVO DEL TRATAMIENTO COMBINADO CON ANTIBIOTICOS PROFILACTICOS E INTERFERON GAMMA VS ANTIBIOTICOS PROFILACTICOS PARA EL MANEJO DE LOS PROCESOS INFECCIOSOS EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRONICA EN EL INP”.



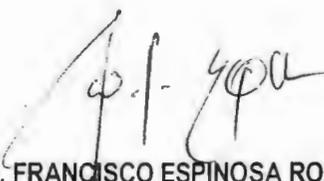
DR. JOSE N. REYNES MANZUR

DIRECTOR DE ENSEÑANZA



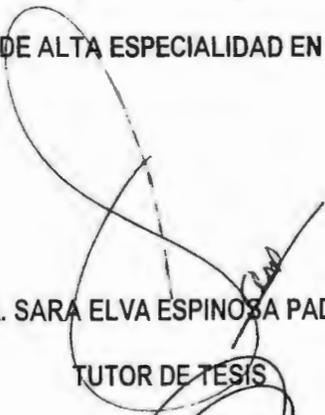
DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. FRANCISCO ESPINOSA ROSALES

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALTA ESPECIALIDAD EN INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS



DRA. SARA ELVA ESPINOSA PADILLA

TUTOR DE TESIS



DR. ALEJANDRO G. GONZALEZ GARAY

ASESOR METODOLOGICO

## ESTUDIO COMPARATIVO DEL TRATAMIENTO COMBINADO CON ANTIBIOTICOS PROFILACTICOS E INTERFERON GAMMA VS ANTIBIOTICOS PROFILACTICOS PARA EL MANEJO DE LOS PROCESOS INFECCIOSOS EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRONICA EN EL INP.

### ANTECEDENTES

La Enfermedad Granulomatosa Cronica (EGC) es un defecto de fagocitosis que tiene una incidencia de 1 por cada 200,000 nacimientos al año y que es provocada por mutaciones en los genes de la enzima nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa) encargada de producir radicales libres de oxígeno (superóxido) en los fagocitos activados (Wintergerst 2008, Winkelstein 2000, Segal 2009)

Los genes en los que se han descrito las mutaciones responsables de la EGC son: *CYBB*, *CYBA*, *NCF1*, *NCF2* y *NCF4* los cuales codifican para las subunidades de la NADPH oxidasa gp91phox, p22phox, p47phox, p67phox y p40phox respectivamente (Ariga 1998, Rae 1998, Roos 1996, Winkelstein 2000, Matute 2009, Agudelo-Flores 2005)

El patrón de herencia es ligado al cromosoma X (LX) con mutación en el gen *CYBB* en la mayoría de los pacientes (60%) o autosómica recesiva (AR) en el resto de los pacientes. (Matute 2009)

La enfermedad se caracteriza por infecciones recurrentes y graves por bacterias piógenas y hongos debido a un defecto en el "estallido respiratorio" de los leucocitos lo que les impide la destrucción de los microorganismos fagocitados. (Wintergerst 2008, Winkelstein 2000)

El diagnóstico de la enfermedad requiere historia de infecciones recurrentes, generalmente piógenas y una prueba de producción de radicales libres de oxígeno alterada o la mutación específica. (Fleisher 2000, Wintergerst 2008)

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad incluyen: BCGitis, linfadenitis abscedadas, neumonías, osteomielitis, artritis séptica, sepsis, abscesos y formación de granulomas, los síntomas se presentan desde el primer año de vida y para los 5 años de edad 95% de los pacientes han sido diagnosticados. (Greenberg 2006, Segal 2000, Mouy 1989, Staines 2005, Winkelstein 2000, Marciano 2004, Walther 1992, Hussain 2007, Bustamante 2007)

El uso de antibióticos profilácticos (Trimetoprim-sulfametoxazol e Itraconazol) en éstos pacientes ha demostrado que disminuye la frecuencia y gravedad de los procesos infecciosos. (Margolis 1990, Cale 1990, Gallin 2003, Mouy 1994, Petropoulou 1994).

El uso de INF- $\gamma$  adicionado a la profilaxis antibiótica ha demostrado disminuir el número y la gravedad de los procesos infecciosos así como disminuir el tiempo de hospitalización, mejorar los abscesos hepáticos refractarios a antibióticos y mejoría de granulomas, sin embargo su uso generalizado todavía es motivo de discusión ya que en otros ensayos no se le ha encontrado utilidad. (Grupo internacional, Ezekowitz 1981, Ezekowitz 1992, Cumutte 1993, Woodman 1992, Rex 1991, Murray 1994, Marciano 2004, Martire 2008, Ruggero-Errante 2008).

Los mecanismos de acción del IFN-gamma son: activación de macrófago mediante aumento de calcio intracelular, producción de óxido nítrico, incremento en la expresión de receptores de superficie y en algunos pacientes aumento en la producción de superóxido. (Schiff 1997, Kemmerich 1986, Bohem 1997, Ahlin 1990)

El Instituto Nacional de Pediatría es centro de referencia nacional para diagnóstico y tratamiento de inmunodeficiencias primarias y desde 2004 se aplica regularmente IFN- $\gamma$  a todos los pacientes con EGC.

Hasta el momento no existen reportes del efecto del IFN- $\gamma$  en el número y gravedad de procesos infecciosos en pacientes pediátricos mexicanos con EGC, por lo que resulta de suma importancia conocer ésta información ya que se permitirá generar nuevo conocimiento sobre la eficacia del uso de dicho fármaco con la finalidad de promover planes de tratamiento.

**OBJETIVO :** En el presente estudio buscamos conocer la eficacia del tratamiento combinado con antibióticos e IFN- $\gamma$  en el tratamiento de los pacientes pediátricos mexicanos con EGC atendidos en el INP.

## **MATERIALES Y METODOS:**

### **Pacientes**

Se analizaron los registros de pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico de EGC atendidos en el servicio de Inmunología del INP durante el periodo del 1º de Enero 1970 al 31 de diciembre del 2008, la selección se hizo de manera consecutiva no probabilística y se incluyeron solo aquellos que tuvieron registro clínico completo, con al menos dos consultas por año durante su seguimiento, que reciben o recibieron tratamiento con antibióticos profilácticos e IFN-gamma o que recibieron solo antibióticos profilácticos.

El diagnóstico de EGC se basó en una prueba alterada de producción de radicales libres de oxígeno (reducción de nitroazul de tetrazolio) en todos los pacientes y con historia clínica de infecciones recurrentes graves, se consideró patrón ligado al X cuando se había documentado mutación en el gen *CYBB* o cuando el árbol genealógico era característico, se consideró herencia autosómica recesiva cuando existía mutación en los genes *CYBA*, *NCF1*, o *NCF2* o antecedente de consanguinidad.

Se recabó información sobre el sexo, edad actual, edad al inicio de los síntomas, patrón de herencia, edad al diagnóstico, número de procesos infecciosos antes y después del diagnóstico, tipo de infección, número de infecciones graves (que requirieron hospitalización más de 24hrs o antibiótico parenteral), número de infecciones leves (que no requirieron hospitalización más de 24hrs), muertes, edad al momento de la muerte, causas de muerte, el tratamiento profiláctico indicado, el tratamiento con interferon gamma y el apego al mismo en porcentaje, se definió como tratamiento antibiótico profiláctico al uso de TMP SFX a dosis de 5mg/kg/día e Itraconazol a dosis de 5mg/kg/día en menores de 5 años, 100mg al día para pacientes de 5 a 12 años y 200mg al día para mayores de 12 años.

El tratamiento con IFN- $\gamma$  se definió como la administración de tres dosis semanales de 50 mcg/m<sup>2</sup> de superficie corporal total (SCT) tres veces por semana en pacientes con > 1m<sup>2</sup> de SCT y 5mcg/kg para pacientes con < 1m<sup>2</sup> de SCT.

El apego al tratamiento con IFN- $\gamma$  se midió de la siguiente manera: al obtener la superficie corporal del paciente, se calcula la dosis correspondiente para el mismo y el 100% será la aplicación media de 144 dosis anuales (3 por semana). Nuestras categorías fueron:

<30%	= <43 dosis medias anuales
30-60%	= >43 hasta 86 dosis medias anuales
60-90%	= >86 hasta 130 dosis medias anuales
>90%	= >130 dosis media anuales

Para este fin, se contó con el registro de entrega de IFN- $\gamma$  a los pacientes con el total de dosis entregadas por año a cada uno, de dicho registro se obtuvo la media del porcentaje de apego al tratamiento. Sin embargo, puede existir sesgo ya que el medicamento se entrega a los padres o tutores de los pacientes sin corroborar su aplicación final.

### **Análisis Estadístico.**

Se realizó un análisis univariado de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada para establecer el tipo de distribución de cada variable; a través de media y desviación estándar o en su respectivo caso con proporciones.

Debido a que el estudio cuenta con sesgo de memoria, de clasificación, de supervivencia se dividió a los pacientes en 2 estratos. (Grupo 1: pacientes con tratamiento con IFN- $\gamma$  temprano o antes de 6 meses posteriores al diagnóstico y Grupo 2: pacientes que reciben solamente antibióticos profilácticos o IFN- $\gamma$  después de 6 meses del diagnóstico) los co-variados se ajustaron para cada estrato (patrón de herencia, gravedad y apego)

Se realizó descripción de las variables de desenlace: Número de infecciones, tiempo de adon de antibióticos e IFN- $\gamma$  y apego al tratamiento, con la finalidad de reportar frecuencia y gravedad de las infecciones se compararon a través de una prueba de chi 2 y determinar si existen diferencias de los 2 grupos para lo cual se obtuvieron tasas ajustadas por método directo para comparar los estratos.

## Resultados

Se reportaron 32 pacientes pero 20 cumplieron con los criterios de inclusión (6 mujeres y 14 hombres) con media de edad de 9 años (32 a 240 meses), los excluidos fueron: 1 diagnóstico diferente a EGC, 7 no contaban con un registro clínico completo y 4 pacientes fallecieron durante la primera hospitalización sin recibir tratamiento profiláctico.

Con respecto al patrón de herencia encontramos: 11 pacientes con patrón de herencia LX y 9 pacientes con AR (3 hombres y 6 mujeres).

La media de edad al inicio de los síntomas fue de 15 meses (1–96 meses), mientras que la media de edad al diagnóstico fue de 56 meses (3-168 meses) y la mediana de episodios infecciosos graves antes del diagnóstico fue de 3 (1-7 episodios).

Para analizar el efecto del tratamiento combinado de antibióticos profilácticos e IFN- $\gamma$  comparado con el tratamiento solo con antibióticos profilácticos en el número de infecciones se dividió en dos grupos:

**Grupo 1:** Pacientes con antibióticos profilácticos e IFN- $\gamma$  desde el momento de diagnóstico o en un tiempo menor a 6 meses después del diagnóstico.

**Grupo 2:** Pacientes que solo recibieron antibióticos profilácticos o que recibieron IFN- $\gamma$  después de 6 meses del diagnóstico

Cuadro 1. Descripción de sexo y tipo de EGC de ambos estratos.

Variable	Grupo 1 (n = 10)		Grupo 2 (n=10)		p
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Hombres (n = 14)	10	0.71	4	0.29	0.02*
Mujeres (n = 6)	0	0.0	6	1.0	0.00*
EGC "X" (n = 11)	8	0.73	3	0.27	0.03*
EGC AR (n = 9)	2	0.22	7	0.78	0.00*

Estadístico de prueba Exacta de Fisher

\* p < 0.05

Cuadro 2. Descripción de edad, peso y edad de inicio de los dos estratos.

Variable	Grupo 1 (n=10)		Grupo 2 (n=10)		p
	Media	D.E.	Media	D.E.	
Edad	87.6 meses	44.6	151.6 meses	59.61	0.01*
Peso	21.7 kg	9.27	35.25 kg	13.89	0.03*
Edad inicio	10.6 meses	15.27	20.5 meses	31.7	0.64
Edad dx.	40.1 meses	36.32	71.8 meses	56.82	0.19

Estadístico de prueba U Mann Whitney

\* p < 0.05

En un análisis inicial comparando la frecuencia de infecciones leves o graves encontramos que el Grupo 1 presentó 58 episodios infecciosos (27 leves y 31 graves) mientras que el Grupo 2 presentó 87 episodios infecciosos (48 leves y 39 graves), sin embargo no se reportaron diferencias significativas entre los grupos probablemente por el pequeño tamaño de muestra.

Se registraron dos muertes en el grupo que utilizó solamente antibióticos profilácticos o IFN- $\gamma$  de manera tardía con media de edad de 15 meses al momento de la muerte, a diferencia del grupo tratado con IFN- $\gamma$  de forma temprana en donde no se presentó dicho evento con diferencia significativa con  $p = 0.045$

Se reportó diferencia significativa en el apego al tratamiento con IFN- $\gamma$ : 0.84 (D.E. 0.18) en el grupo tratado con IFN- $\gamma$  de forma temprana vs. 0.48 (D.E. 0.37) en el grupo 2 ( $p=0.004$ )

Como medida para homogeneizar ambas poblaciones y poder establecer comparación, se obtuvieron las tasas estandarizadas de episodios infecciosos por método directo, tomando como población estándar al Grupo 2 observando una razón estandarizada de 1.51, lo que sugiere 51% veces más riesgo de presentar cualquier proceso infeccioso en el grupo que no recibió IFN- $\gamma$  o que lo recibió de manera tardía.

Al analizar el efecto del apego al tratamiento con IFN- $\gamma$  se compararon ambos grupos encontrando que hay diferencia significativa en el número de infecciones, ya que en el grupo 2 los pacientes con apego menor del 80% tienen mayor número de infecciones ( $n=58$ ) en comparación con los pacientes con apego mayor al 80% ( $n=29$ ) ( $p=0.000$ )

En el grupo 1 los pacientes con apego  $> 80\%$  tuvieron mayor frecuencia de infecciones que los pacientes con apego  $< 80\%$  hallazgo sin coherencia biológica que puede ser secundario al pequeño tamaño de muestra.

Para conocer el impacto del tiempo de retraso en la administración del IFN- $\gamma$  desde el momento del diagnóstico (latencia) se observó lo siguiente:

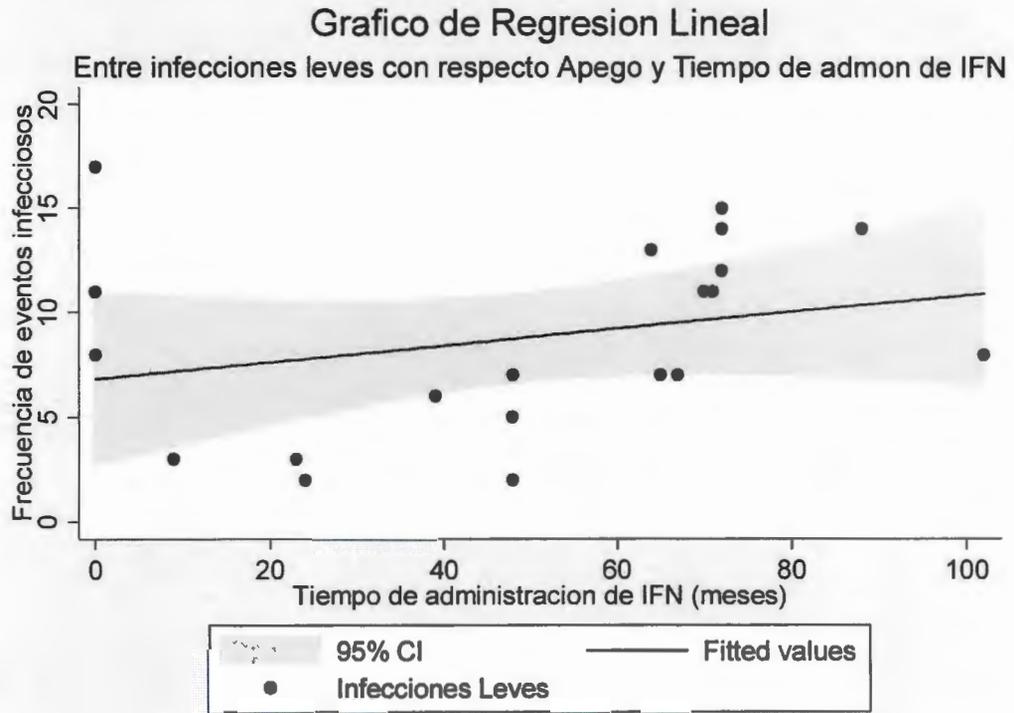
El tiempo desde el momento del diagnóstico de EGC hasta el inicio del tratamiento con IFN- $\gamma$  en el grupo 1 fue de 40.3 meses (D.E. 36.21), menor que el del grupo 2 en el que fue de 100.7 meses (D.E. 63.93) con diferencia entre ambos grupos ( $p=0.008$ ).

No se encontró diferencia en el tiempo que han recibido el medicamento ambos grupos durante el seguimiento (47.3 meses vs. 50.9 meses).

Al analizar el efecto del tiempo durante el cual los pacientes han recibido administración de IFN- $\gamma$  sobre el número de episodios infecciosos, mediante regresión lineal se encontró que existe asociación entre el tiempo de administración del IFN- $\gamma$  de manera temprana y el número de infecciones leves por año ( $p=0.009$ ,  $r^2=0.59$ ), sin encontrar esta misma asociación para la incidencia de infecciones graves.

Cuando se consideran en conjunto el porcentaje de apego y el tiempo de administración del IFN- $\gamma$  se encuentra asociación lineal entre ambos y el número de infecciones leves por año ( $p=0.006$ ,  $r^2=0.58$ ) (Gráfica 1)

Gráfica 1.



Al analizar la frecuencia de procesos infecciosos de acuerdo al grupo de patógenos (bacterias, hongos y otros) no se observó diferencia significativa entre ambos grupos.

## DISCUSION.

En nuestro estudio encontramos que los pacientes tratados con IFN- $\gamma$  de manera temprana tienen menor edad que los pacientes que no lo recibieron o lo hicieron de manera tardía, esto se explica probablemente porque los pacientes del primer grupo se han diagnosticado de forma temprana en años recientes y porque actualmente existe mayor conocimiento sobre este grupo de enfermedades entre los médicos de primer contacto, lo que se refleja también en la diferencia de la edad al diagnóstico donde observamos una diferencia de más de 30 meses entre ambos grupos, lo cual habla del retraso para el diagnóstico en los pacientes más antiguos lo que pudo favorecer prevalencia de complicaciones y sesgo en el presente estudio.

La media de edad al diagnóstico en nuestro estudio fue de 4.6 años y coincide con la serie más grande reportada hasta el momento con media de 4.9 años (van den Berg 2009)

La diferencia en el tiempo para el inicio del IFN- $\gamma$  entre ambos grupos se explica porque a partir del 2004 en nuestro hospital se administra el IFN- $\gamma$  a todos los pacientes con EGC desde el momento del diagnóstico y los primeros pacientes se registraron a partir de 1970.

En nuestra población existe predominio de hombres, lo que se explica por el patrón de herencia de la enfermedad (LX vs AR) hallazgo que confirma la mayor frecuencia del patrón LX y que coincide con lo reportado en múltiples series con predominio de patrón LX en 60% de los casos. (van den Berg 2009, Liese 2000, Martire 2008)

Se registraron 2 muertes, ambas en el grupo que no recibió IFN- $\gamma$  o que lo recibió de manera tardía, ambos pacientes eran hermanos procedentes de una familia consanguínea y no recibieron IFN- $\gamma$ , este hallazgo sugiere un efecto protector del medicamento ya que no se han reportado descensos desde que se inició el uso IFN- $\gamma$  en nuestro hospital, sin embargo se debe tomar con cautela dado el pequeño tamaño de muestra y los sesgos presentes.

Con respecto al número de infecciones comparando ambos grupos no se reporta diferencia significativa, sin embargo existe tendencia en el grupo que recibió IFN- $\gamma$  de manera temprana a presentar menor frecuencia de infecciones y coincide con lo reportado por Martire 2008.

Al tratar de homogeneizar los estratos obteniendo tasas estandarizadas para episodios infecciosos por método directo, encontramos que los pacientes que no reciben IFN- $\gamma$  o lo reciben de manera tardía tienen 51% veces más riesgo de presentar infecciones graves o leves (razón estandarizada de 1.51) hallazgo que apoya el uso del medicamento en éstos pacientes y los resultados obtenidos previamente.

Cuando analizamos el impacto del apego al tratamiento con IFN- $\gamma$  con respecto a la frecuencia de infecciones, encontramos que hubo diferencia significativa en el Grupo 2 lo cual sugiere que el uso de IFN- $\gamma$  con adecuado apego disminuye el número de episodios infecciosos leves o graves y en consecuencia disminuye el costo de atención de éstos pacientes, lo que compensa el costo del medicamento y realza la importancia de un apego adecuado.

Con respecto al efecto que tienen el retraso en el inicio del IFN- $\gamma$  y el tiempo de administración del medicamento sobre el número infecciones se encontró asociación, lo que se traduce en que un buen apego al IFN- $\gamma$  (>80%) y mayor tiempo de administración se tiene menor riesgo de padecer infecciones leves.

Nuestros resultados sugieren que el uso de IFN- $\gamma$  con adecuado apego en los pacientes con EGC disminuye el riesgo de infecciones leves, graves y muerte, sin embargo no podemos establecer recomendaciones con alto nivel de evidencia debido al diseño del estudio y porque tenemos varios sesgos importantes en nuestra población como son:

- Tamaño de muestra pequeño.
- El tiempo de latencia de inicio del IFN- $\gamma$  ya que no todos lo recibieron desde el momento del diagnóstico.
- El tiempo de retraso del diagnóstico ya que había pacientes con mayor tiempo de latencia por lo que pudieran existir complicaciones por episodios previos (Sesgo de prevalencia)
- Sesgo de memoria ya que la información obtenida dependió del registro clínico y la referencia del familiar sobre el número de infecciones previas y posteriores al diagnóstico.
- Se ha reportado que algunos pacientes con mutaciones específicas responden mejor al IFN- $\gamma$  lo que pudo influir en los resultados.

## REFERENCIAS

- The International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. "A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease". *N Eng J Med*. 1991; 324:509-516
- Agudelo-Flores P, Prando-Andrade C, Costa-Carvalho B, Espinosa-Rosales FJ, Condino-Neto A. "Chronic Granulomatous Disease in Latin American Patients: Clinical Spectrum and Molecular Genetics". *Pediatr Blood Cancer*. 2005; 46(2):243-52.
- Ariga T, Furuta H, Cho K, Sakiyama Y. "Genetic analysis of 13 families with X linked chronic granulomatous disease reveals a low proportion of sporadic patients and a high proportion of sporadic carriers". *Pediatr Res* 1998;44: 85 -92
- Babior , BM. "NADPH oxidase: An update". *Blood* 1999; 93:1464-1476
- Barese C, Copelli S, Zandomeni R, Oleastro M, Zelazko M, Rivas EM. "X-linked chronic granulomatous disease: first report of mutations in patients of Argentina". *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26(10): 656-660.
- Bignell E, Negrete-Urtasun S, Calcagno AM, Arst HN,Jr. Rogers T, Haynes K. "Virulence comparisons of *Aspergillus nidulans* mutants are confounded by the inflammatory response of p47-/- mice". *Infect Immunol* 2005;73: 5204-5207
- Boehm U, Klamp T, Groot M, Howard JC. Cellular responses to interferon-gamma. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 749-795
- Buescher ES, Gallin JI. "Stature and weight in chronic granulomatous disease". *J Pediatr* 1984; 104:911-913
- Bustamante J, Aksu G, Vogt G, de Beaucoudrey L, Genel F, Chappier A, et al. "BCG-osis and tuberculosis in a child with chronic granulomatous disease". *J Allergy and Clin Immunol* 2007; 120: 32-38
- Cale CM, Jones AM, Goldblatt D. "Follow up of patients with chronic granulomatous disease diagnosed since 1990". *Clin Exp Immunol* 2000;120:32-38
- Conley EM. "Molecular basis of immunodeficiency". *Immunological Reviews* 2005; 203: 5-9.
- Conte D, Fraquelli M, Capsoni F, Giacca M, Zentilin L, Bardella MT. Effectiveness of IFN- $\gamma$  for liver abscess in chronic granulomatous disease. *J Interferon Cytokine Res* 1999; 19: 705-710
- Cumutte JT. Conventional versus interferon-gamma therapy in chronic granulomatous disease. *J Infect Dis* 1993; 167 suppl 1: S8-12
- Dennis CG, Greco WR, Brun Y, Youn R, Slocum HK Bernacki RJ. Et al "Effect of anphotericin B and micafungin combination on survival, histopathology, and fungal burden in experimental aspergillosis in the p47phox-/- mouse model of chronic granulomatous disease". *Antimicrob. Agents Chemother*. 2006; 50: 422-427
- Ezekowitz RAB, Orkin SH, Newburger PE. Recombinant interferon gamma augments phagocyte superoxide production and X-chronic granulomatous disease gene expression in X-linked chronic granulomatous disease. *J Clin. Invest* 1987;80: 1009-1016
- Ezekowitz RAB. Chronic granulomatous disease: an update and a paradigm for the use of interferon-gamma as adjuvant immunotherapy in infectious disases. *Curr Top Microbiol Immunol* 1992; 181: 283-292.

- Fleisher AT, Ballou M. The Pediatric Clinics of North America. "Primary Immune Deficiencies: Presentation, Diagnosis and Management". Pediatrics Clinics of North America. 2000; (47) 6: 1311-1338.
- Forehand RJ, Johnston BR. "Chronic granulomatous disease: newly defined molecular abnormalities explain disease variability and normal phagocyte physiology". Current opinion Pediatr. 1994; 6: 668-675.
- Gallin JI, Alling DW, Malech HL, Wesley R, Koziol D, Marciano B, et al. "Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease". N Eng J Med 2003; 348: 2416-2422
- Goldblatt D, Butcher J, Thrasher AJ, Russell-Eggitt I. "Chorioretinal lesions in patients and carriers of chronic granulomatous disease". J. Pediatr 1999; 134: 780-783
- Greenber DE, Ding L, Zelazny AM, Stock F, Wong A, Anderson VL. Et al. "A novel bacterium associated with lymphadenitis in a patient with chronic granulomatous disease". PLoS Pathog, 2006; 2:e28.
- Hague RA, Eastman EJ, Lee REJ, Cant AJ. Resolution of hepatic abscess after interferon gamma in chronic granulomatous disease. Arch Dis Child 1993; 69: 443-445
- Heung-Bum O, Park SJ, Sun-Young O. "Molecular analysis of X-linked chronic granulomatous disease in five unrelated Korean patients". J Korean Med Sci 2004; 19: 218-222.
- Hussain N, Feld JJ, Kleinr DE, Hoofnagle JH, Garcia-Eulate R, Ahlawat S, et al. "Hepatic abnormalities in patients with chronic granulomatous disease". Hepatology 2007; 45:675-683
- Janeway CA, Craig J, Davison M, Doropney W, Gitlin D, Sullivan JC. "Hypergammaglobulinemia associated with severe, recurrent, and chronic non specific infection". Am J. Dis Child 1954; 88:388-392
- Kemmerich B, Small GJ, Pennington JE. Relation of cytosolic calcium to the microbicidal activation of blood monocytes by recombinant gamma interferon. J Infect Dis 1986; 154: 770-777
- Köker MY, van Leeuwen K, de Boer M, Celmeli F, Metin A, Özgür TT. et al. "Six different CYBA mutations including three novel mutations in ten families from Turkey, resulting in autosomal recessive chronic granulomatous disease". Eur J Clin Inv 2009; 39: 311-319
- Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, Carneiro-Sampaio M, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, et al. "Primary Immunodeficiency Diseases in Latin America: The second report of the LAGID registry". J Clin Immunol 2007; 27: 101-108
- Lekstrom-Himes AJ, Gallin IJ. "Immunodeficiency disease caused by defects in phagocytes". N Engl J Med; 2000; 343: 1703-1714.
- Liese J, Kloos S, Jendrossek V, Petropoulou T, Wintergerst U, Notheis G, et al "Long-term follow-up and outcome of 39 patients with chronic granulomatous disease". J Pediatrics 2000; 137 (5): 687-693
- Marciano BE, Rosenzweig SD, Kleiner DE, Anderson VL, Damell DN, Anaya-O'Brien S, et al. "Gastrointestinal involvement in chronic granulomatous disease". Pediatrics 2004;114: 462-468
- Marciano BE, Wesley R, De Carlo ES, Anderson VL, Bamhart LA, Darnell D, Malech HL et al. "Long term interferon-gamma therapy for patients with chronic granulomatous disease". Clin Infect Dis 2004; 39: 692-699
- Margolis DM, Melnick DA, Alling DW, Gallin JI "Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in the management of chronic granulomatous disease". J Infect Dis 1990; 162:723-726
- Martire B, Rondelli R, Soresina A, Pignata C, Broccoletti T, Finocchi A, et al. "Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with Chronic Granulomatous Disease: An Italian multicenter study". Clinical Immunology 2008; 126, 155-164

- Mouy R, Fischer A, Vilmer E, Grisecelli C. "Incidence, severity and prevention of infections in chronic granulomatous disease". *J Pediatr* 1989; 114: 555-560.
- Mouy R, Veber F, Blanche S, Donadieu J, Brauner R, Levrone JC. et al. "Long term itraconazole prophylaxis against *Aspergillus* infections in thirty-two patients with chronic granulomatous disease". *J Pediatr* 1994; 125: 998-1003
- Murray HW. Interferon-gamma and host antimicrobial defense: current and future applications. *Am J Med* 1994; 97:459-467
- Patiño JP, Rae J, Noack D, Erickson E, Olarte GD, Cumutte TJ. "Molecular characterization of Autosomal recessive chronic granulomatous disease caused by a defect of a Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase component p67phox". *Blood* 1999; 94(7): 2505-1514.
- Petropoulou T, Liese J, Tintelnot K, Gahr M, Belohradsky NH "Long term treatment of patients with itraconazole for the prevention of *Aspergillus* infections in patients with chronic granulomatous disease". *Mycoses* 1994; 37 suppl 2:64-69
- Rae J, Newburger PE, Dinauer MC, Noack D, Hopkins PJ, Kuruto R, et al. "X – linked chronic granulomatous disease: mutations in the CYBB gene encoding the gp91phox component of respiratory burst oxidase". *Am J Hum Genet* 62: 1320 – 1331
- Rae J, Noack D, Ellis AB, Heyworth GP, Cumutte TJ, Cross RA. "Molecular analysis of 9 new families with chronic granulomatous disease caused by mutations in CYBA, the gene encoding p22phox". *Blood* 2000; 96(3): 1106-1112.
- Reeves EP, Lu H, Jacobs HL, Messina CG, Bolsover S, Gabella G, et al. "Killing activity of neutrophils is mediated through activation of proteases by K<sup>+</sup> flux". *Nature* 2002; 416: 291-297
- Rex JH, Bennet JE, Gallin JI, Malech HL, De Carlo ES, Melnik DA. In vivo interferon-gamma therapy augments in vitro ability of chronic granulomatous disease neutrophils to damage *Aspergillus* hyphae. *J Infect Dis* 1991; 163: 849.
- Roos D, "X-CGDbase: a database of X-CGD causing mutations". *Immunol Today* 1996; 17: 517-521
- Roos D, de Boer M, Kuribayashi F, Meischl C, Weening RS, Segal AW, et al. Mutations in the X-linked and autosomal recessive forms of chronic granulomatous disease. *Blood* 87: 1663 -1681
- Ruggero-Errante P, Brito-Fraza J, Condino-Neto A. The use of Interferon-gamma therapy in chronic granulomatous disease. *Recent Patents on Anti-Infec Drug Discov* 2008; 3: 225-230
- Santos PE, Piontelli E, Shea YR, Galluzco ML, Holland SM, Zelazko ME, Rosenzweig SD "Penicillium piceum infection: diagnosis and successful treatment in chronic granulomatous disease". *Med Mycol* 2006; 44:749-753.
- Schappi M, Deffert C, Fiette L, Gavazzi G, Hermann F, Belli D, et al. "Branched fungal beta-glucan causes hyperinflammation and necrosis in phagocyte NADPH oxidase deficient mice". *J. Pathol* 2008; 214: 434 -444
- Schiff DE, Rae J, Martin TR, Davis BH, Cumutte JT. Increased phagocyte FcγRI expression and improved FcγRI-mediated-phagocytosis after in vivo recombinant human interferon-γ treatment of normal human subjects. *Blood* 1997; 90:3187-3194
- Segal BH, De Carlo ES, Kwong-Chung KJ, Malech HL, Gallin JI, Holland SM. "*Aspergillus nidulans* infection in chronic granulomatous disease". *Medicine (Baltimore)* 1998;77:345-354
- Segal BH, Leto TL, Gallin JI, Malech HL, Holland SM, "Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease". *Medicine (Baltimore)* 2000; 77: 345-354
- Segal BH, Romani L, Puccetti P. "Chronic Granulomatous Disease". *Cell. Moll Life Sci* 2009;66: 553-558

- Siddiqui S, Anderson VL, Hilligoss DM, Abinum M, Kujipers TW, Masur H. et al. "Fulminant Mucocutaneous necrotizing pneumonia: An emergency presentation of chronic granulomatous disease". Clin Infect Dis 2007; 45:673-681
- Sponseller PD, Malech HL, McCarthy EF, Jr. Horowitz SF, Jaffe G, Gallin JI. "Skeletal involvement in children who have chronic granulomatous disease". J Bone Joint Surg Am. 1991; 73: 37-51
- Staines-Boom AT, Espinosa-Rosales FJ. "Descripción del cuadro clínico y defecto molecular de pacientes con enfermedad granulomatosa crónica en el Instituto Nacional de Pediatría". UNAM-INP 2005. Trabajo de Investigación para obtener el diploma de subespecialista en Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica
- Van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, Belohradsky BH, Bernatowska E, Corbeel L, et al. Chronic Granulomatous Disease: The European experience. PLoS ONE 2009; 4(4): e5234.
- Walther MM, Malech H, Berman A, Choyke P, Venzon DJ, Linehan WM. et al. "The urological manifestations of chronic granulomatous disease". J Urol 1992; 147: 1314-1318.
- Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB, Boyle J, Cumutte J, Gallin JI et al. "Chronic Granulomatous Disease". Report on a national registry of 368 patients. Medicine (Baltimore) 2000; 79: 155-169
- Wintergest U, Rosenzweig SD, Abinun M, Malech HL, Holland SM, Rezai N. Phagocyte defects in Rezai N. Primary Immunodeficiency diseases. Springer 2008. Pp. 143- 156
- Woodman RC, Erickson RW, Rae J, Jaffe HS, Cumutte JT. Prolonged recombinant interferon-gamma therapy in chronic granulomatous disease: Evidence against enhanced neutrophil oxidase activity. Blood 1992; 79: 1558-1562

**I N P**  
**CENTRO DE INFORMACION**  
**Y DOCUMENTACIÓN**

**ANEXO 1. DESCRIPCION DE LA EVOLUCION DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRONICA BAJO TRATAMIENTO INTERFERON GAMA Y/O ANTIBIOTICO PROFILACTICO EN ATENDIDOS EN EL INP.**

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

**1. DATOS GENERALES**                      Fecha \_\_\_\_\_ dd/mm/aa

Nombre: \_\_\_\_\_ Registro \_\_\_\_\_

Teléfono \_\_\_\_\_ Domicilio \_\_\_\_\_

Edad actual \_\_\_\_\_ meses              Sexo    Masculino \_\_\_\_\_ Femenino \_\_\_\_\_

Peso \_\_\_\_\_ kg                      Superficie corporal \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

Fecha de última consulta \_\_\_\_\_ dd/mm/aa

**2. CUADRO CLINICO**

Tipo de EGC                      Ligada al X \_\_\_\_\_              Autosómica recesiva \_\_\_\_\_

Edad de inicio de síntomas              \_\_\_\_\_ meses

Edad del diagnóstico                      \_\_\_\_\_ meses

Número de episodios infecciosos antes del dx.              \_\_\_\_\_ episodios

Número de episodios infecciosos graves antes del dx.              \_\_\_\_\_ episodios

Muerte    Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_                      Causa \_\_\_\_\_

Edad al momento de la muerte              \_\_\_\_\_ meses

**3. TRATAMIENTO**

Fecha de inicio de antibióticos profilácticos              \_\_\_\_\_ dd/mm/aa

Fecha de inicio de IFN-γ    \_\_\_\_\_ dd/mm/aa

Porcentaje de dosis administrada de IFN-γ		
Año	Dosis indicada / Dosis aplicada	Categoría
1		
2		
3		
4		

Categorías:    1. <30%    2. 30-60%    3. 60-90%    4. >90%

## ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

ESTUDIO COMPARATIVO DEL TRATAMIENTO COMBINADO CON ANTIBIOTICOS PROFILACTICOS E INTERFERON GAMA VS ANTIBIOTICOS PROFILACTICOS PARA EL MANEJO DE LOS PROCESOS INFECCIOSOS EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRONICA EN EL INP.

### 4. INFECCIONES DURANTE TRATAMIENTO CON: *ANTIBIOTICOS PROFILACTICOS*

Número/Fecha dd/mm/aa	Gravedad	Tipo	Duración días	Agente	Observaciones
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					

**Gravedad:** 1. No grave 2. Grave

**Tipo:** 1.linfadenitis 2.abscesos 3.neumonía 4.osteomielitis 5.sepsis 6.otros

**Agente:** 1. Bacteriano 2. Fúngico 3. Otro