



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

Características clínicas, distribución y evolución en niños
con Inmunodeficiencia primaria y manifestaciones
alérgicas. La Experiencia de cuarenta años en el Instituto
Nacional de Pediatría.

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DR. ALONSO CRUZ HERNÁNDEZ

TUTOR DE TESIS

DR. SAÚL OSWALDO LUGO REYES

COTUTORES

DR. MARCO ANTONIO YAMAZAKI NAKASHIMADA

DRA. SARA ESPINOSA PADILLA

DR. FRANCISCO ESPINOSA ROSALES



MÉXICO, D. F. 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

Características clínicas, distribución y evolución en niños con inmunodeficiencia primaria y manifestaciones alérgicas. La experiencia de cuarenta años en el Instituto Nacional de Pediatría.

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DR. ALONSO CRUZ HERNÁNDEZ

TUTOR DE TESIS

DR- SAÛL OSWALDO LUGO REYES

CO-TUTORES

DR. MARCO ANTONIO YAMAZAKI NAKASHIMADA

DRA. SARA ESPINOSA PADILLA

DR. FRANCISCO ESPINOSA ROSALES

MEXICO, DF 2012

Características clínicas, distribución y evolución en niños con inmunodeficiencia primaria y manifestaciones alérgicas. La experiencia de cuarenta años en el Instituto Nacional de Pediatría.

DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DR. JOSE GUADALUPE HUERTA LOPEZ
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLÍNICA
PEDIÁTRICA**

DR. SAÚL OSWALDO LUGO REYES
TUTOR DE TESIS

DR. MARCO ANTONIO YAMAZAKI NAKASHIMADA
CO-TUTOR DE TESIS

DRA. SARA ESPIONOSA PADILLA
CO-TUTOR DE TESIS

DR. FRANCISCO ESPINOSA ROSALES

CO-TUTOR DE TESIS

DEDICATORIAS.

A mi esposa Cristina y a mi hija Camila, porque lo son todo en mi vida.

A mis padres, porque cualquier palabra sobra.

A mis maestros del Instituto Nacional de Pediatría.

A lo primordial de esta profesión: nuestros pacientes, porque a ello nos debemos.

INDICE.

Resumen.....	6
Título e Investigadores.....	8
Antecedentes.....	11
Justificación.....	12
Objetivos.....	13
Hipótesis, material y métodos.....	14
Análisis estadístico, ética.....	16
Cronograma de actividades.....	17
Resultados.....	18
Discusión.....	20
Tablas.....	24
Referencias bibliográficas.....	31

Características clínicas, distribución y evolución en niños con inmunodeficiencia primaria y manifestaciones alérgicas. La experiencia de cuarenta años en el Instituto Nacional de Pediatría.

Cruz-Hernández A, Yamazaki-Nakashimada MA, Espinosa-Padilla SE, Espinosa-Rosales FJ, Murata C, Lugo-Reyes SO.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Además de implicar una susceptibilidad congénita aumentada a las infecciones, las inmunodeficiencias primarias se acompañan frecuentemente de otras alteraciones atribuibles a defectos en la maduración o regulación de la inmunidad, sobre todo manifestaciones autoinmunes, autoinflamatorias, alérgicas y oncológicas que representan características importantes y frecuentemente asociadas.

MÉTODOS: Se analizaron los expedientes de 166 pacientes con IDP atendidos en la clínica de inmunología del INP, del periodo de 1970-2010, las variables principales fueron: Sexo, Edad, Lugar de origen, Antecedente de consanguinidad o endogamia, Historia familiar de IDP, Diagnóstico de IDP, Edad de Inicio de Infecciones, Tipo de manifestaciones y edad de su presentación, Recaída, Edad de defunción y causa.

RESULTADOS: Se encontraron 166 pacientes, 113 fueron varones (68.1%) y 53 mujeres (31.9%) con un rango de edad de 5-335 meses (Media 127.34 DE ± 70). La deficiencia predominantemente de anticuerpos, los síndromes bien definidos y los trastornos de la fagocitosis fueron los grupos de inmunodeficiencias primarias con mayor número de casos reportados con 34.4%, 24.7% y 26.5% de los casos respectivamente. El 88% de los pacientes están vivos al seguimiento. Las causas de defunción más frecuentes fueron choque séptico y neumonía. Las infecciones sinopulmonares fueron las más frecuentes y las bacterias Gram-negativas fueron las mayormente aisladas (26%). En 31 pacientes se encontraron manifestaciones alérgicas, con una prevalencia de 19.3%. La rinitis alérgica, las alergias alimentarias y el asma fueron las manifestaciones más frecuentes. Solo en 8 pacientes se realizaron pruebas cutáneas, 5 fueron positivas, los alérgenos más frecuentes fueron los ácaros y el gato. Se calculó el riesgo relativo y la razón de momios en relación a muerte en pacientes con IDP y alergia (OR 0.10).

CONCLUSIONES: La distribución de las IDP's en nuestra serie fue igual a la reportada en otras series, sin embargo la relación entre deficiencia de anticuerpos, síndromes bien definidos y defectos de la fagocitosis tienden a homogenizarse y ser muy similares como los reportados en Irán. La presencia de alergia no represente un riesgo para el desarrollo de muerte en IDP's. Las infecciones sinopulmonares y la sepsis son la principal causa de morbi-mortalidad en nuestros pacientes y las bacterias gram-negativas fueron las mayormente aisladas.

Clinical characteristics, distribution and evolution in children with primary immunodeficiency and allergic manifestations. The experience of forty years in the National Institute of Pediatrics.

Cruz-Hernández A, Yamazaki-Nakashimada MA, Espinosa-Padilla SE, Espinosa-Rosales FJ, Murata C, Lugo-Reyes SO.

ABSTRACT.

INTRODUCTION: In addition to increased susceptibility to infections, primary immunodeficiencies are often accompanied by other disorders attributable to defects in the maturation and regulation of immunity, namely autoimmune auto-inflammatory, allergic and oncological manifestations represent important characteristics and are frequently associated.

METHODS: The clinical records of 166 patients with PID treated in the period 1970-2010 at the clinical immunology department of the National Institute of Pediatrics were analyzed. The main variables were: sex, age, place of origin, history of consanguinity or inbreeding, family history of PID, PID diagnosis, age at onset Infection; type of manifestations and age at presentation and relapse; as well as, age and cause of death.

RESULTS: There were 166 patients, 113 were male (68.1%) and 53 women (31.9%), aged 5-335 months (SD \pm 127.34 Mean 70 mo). Predominantly antibody deficiency, well-defined syndromes and disorders of phagocytosis were the PID groups with the highest number of reported cases with 34.4%, 24.7% and 26.5% of cases respectively. The survival rate was 88%. The most frequent causes of death were septic shock and pneumonia. Sinopulmonary infections were most frequently registered, the most frequent isolates were Gram-negative bacteria (26%). Allergic manifestations were found in 31 patients, a prevalence of 19.3%. Allergic rhinitis, food allergies and asthma were the most frequent manifestations. Only 8 patients underwent skin tests, 5 were positive; the most common allergens were dust mites and cat. We calculated the odds ratio for death in patients with PID and allergy (OR 0.10, RR 0.16).

CONCLUSIONS: The distribution of PIDs in our patients is similar to that reported in other series, but the relationship between antibody deficiency syndromes, well defined and phagocytosis defects tend to be very similar and homogenized as reported in Iran. The presence of allergy does not represent a risk for death in PID's patients. Sinopulmonary infections and sepsis are the leading cause of morbidity and mortality in our patients and gram-negative bacteria are the most isolated.

1. TITULO

Características clínicas, distribución y evolución en niños con Inmunodeficiencia primaria y manifestaciones alérgicas. La experiencia de cuarenta años en el Instituto Nacional de Pediatría.

2. INVESTIGADORES

Dr. Alonso Cruz Hernández (Tesisista)*

Dr. Saúl Oswaldo Lugo Reyes (Tutor)**

Dr. Marco Antonio Yamazaki Nakashimada (Cotutor)*

M. en RN. Chiharu Murata (Cotutor)***

Dr. Francisco Javier Espinosa Rosales (coordinador) **/***

Dra. Sara Elva Espinosa Padilla (coordinadora)**

*Servicio de Inmunología Clínica

**Laboratorio de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias.

*** Departamento de Metodología de la Investigación, Instituto Nacional de Pediatría. Secretaría de Salud.

3. ANTECEDENTES

La principal función del sistema inmunológico es mantener la homeostasis, lo que incluye reconocer y reaccionar contra antígenos no propios y contrarrestar daños asociados con infección, así como reconocer y tolerar auto-antígenos específicos; el incumplimiento de estas funciones lleva a una disregulación inmune manifestada por inmunodeficiencia, autoinmunidad, autoinflamación con manifestaciones asociadas a formación de granulomas y enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedad alérgica y neoplasias ^[1, 2].

Las Inmunodeficiencias primarias son un grupo heterogéneo de enfermedades resultantes de defectos genéticos en el desarrollo y la maduración de células del sistema inmunológico a nivel innato y adaptativo. En la última actualización publicada por el Comité de Expertos sobre las Inmunodeficiencias primarias en agosto del 2011, se revisaron y se clasificaron más de 150 inmunodeficiencias primarias (**IDP**), dividiéndolas en 8 grupos: 1. Inmunodeficiencias combinadas, 2. Inmunodeficiencias Primarias bien definidas, 3. Inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos, 4. Inmunodeficiencias por trastornos de regulación inmune, 5. Inmunodeficiencias por defectos de fagocitosis, 6. Inmunodeficiencias por deficiencia de inmunidad innata, componentes de señalización y receptores, 7. Enfermedades autoinflamatorias y 8. Inmunodeficiencias por complemento.^[3,4]

La prevalencia exacta en la población general es desconocida, pero se estima en general que afectan a 1-10,000 a 1-50,000; esto difiere de acuerdo al grupo étnico y ubicación. A pesar de que estos padecimientos parecen ser raros, el número de pacientes diagnosticados ha ido en aumentos en los últimos años. El diagnóstico temprano depende de la capacidad del médico para reconocer las primeras manifestaciones clínicas ^[3]. La incidencia exacta de cada subtipo de inmunodeficiencia forma la base de datos de la sociedad Europea para inmunodeficiencias (en línea www.esid.org/registry) mostrando que las deficiencias humorales, los síndromes bien definidos, alteraciones de fagocitosis,

las inmunodeficiencias celulares, deficiencias de complemento, desregulación autoinmune y los no clasificados, constituyen el 67%, 12%, 11%, 7%, 1%, 1% y 1% respectivamente de las inmunodeficiencias primarias^[5].

Estas enfermedades se caracterizan por tener un amplio espectro de manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio. En la mayoría de los casos hay una susceptibilidad incrementada a infecciones, pero pueden presentarse también con manifestaciones de autoinmunidad, malignidad, atopia y auto-inflamación^[6,7].

MANIFESTACIONES ALERGICAS

La frecuencia de atopia se ha reportado incrementada en general en pacientes inmunodeficientes y algunos signos de atopia pueden ser evaluados desde la exploración física. Varios reportes de inmunodeficiencias primarias específicas (Deficiencia selectiva de IgA, Inmunodeficiencia Común Variable, Hipogammaglobulinemia) han demostrado una relación entre hipogammaglobulinemia y enfermedades atópicas^[8].

Whelan y colaboradores reportan que un 57% de pacientes con Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia (HTI) ha experimentado al menos un episodio de sibilancias, y un 26.5% de ellos tienen enfermedades alérgicas^[9].

En el estudio de Kidon y colaboradores 63% de los pacientes con HTI presentaban atopia^[10]. En un estudio de Turquía, 47% de los casos con HTI tenían asma u otras enfermedades atópicas^[11]. Kilic y colaboradores reportaron que el 32.7% de los pacientes con defectos de anticuerpos también tenían enfermedades atópicas como asma, bronquitis alérgica y dermatitis atópica.

En el estudio de Keles y colaboradores, en donde compararon a pacientes con HTI con pacientes con Hipogammaglobulinemia sin clasificar (HSC) encontraron que dentro de las manifestaciones de estos presentaban asma en un 52% a 55%, respectivamente. Además, en el grupo de HTI la prevalencia de

enfermedades atópicas se relacionó con la edad, y se encontró incrementada después de los 44 meses. En todos los pacientes, la prevalencia de asma fue independientemente y positivamente asociada con la historia familiar de atopia y la edad^[8].

Estos estudios han demostrado que la prevalencia de enfermedades alérgicas parece estar incrementada en los pacientes con hipogammaglobulinemia, pero el mecanismo subyacente aún no se conoce^[8].

Por otro lado, D. L Lim y colaboradores reportan en un estudio retrospectivo de 11 años en Singapur sobre Inmunodeficiencias Primarias, en el que se incluyeron 39 pacientes, que 12 de ellos (30.7%) tenían como manifestaciones asociadas enfermedades atópicas (asma, rinitis alérgica y eczema); principalmente encontrada esta asociación con el síndrome de Hiper IgE, síndrome de Hiper IgM, deficiencias de subclases de IgG, deficiencia selectiva de IgA, inmunodeficiencia común variable, síndrome de Wiskott Aldrich, inmunodeficiencia combinada severa, Ataxia Telangiectasia y timoma con Inmunodeficiencia^[12].

Es por ello la importancia de conocer el número de enfermedades atópicas relacionadas con pacientes con inmunodeficiencias, ya que las primeras tienen una elevada frecuencia de presentación en la población tanto infantil como en los adultos^[12].

4. JUSTIFICACION

Actualmente se conocen más de 150 IDP, con un gran espectro clínico, la mayoría debutan con infecciones recurrentes, característica principal para la sospecha diagnóstica. Sin embargo, se ha dado cada vez más importancia a las manifestaciones autoinmunes, autoinflamatorias, alérgicas y oncológicas que se encuentran relacionadas a diversos grupos de IDP; en algunas son su principal manifestación, otras se asocian en menor grado y en algunas nunca se han identificado. El Instituto Nacional de Pediatría es el centro de referencia nacional para Inmunodeficiencias Primarias, sin embargo no tenemos registros de la frecuencia, características clínicas y evolución de manifestaciones alérgicas en pacientes con inmunodeficiencia primaria. Contar con la información sistematizada y cuantificada nos permite conocer características de la población de pacientes que atendemos en nuestra institución, siendo la base para mejorar la calidad de atención clínica, ya que, mejorar el reconocimiento de estas manifestaciones clínicas en este grupo de pacientes puede ayudar a un diagnóstico oportuno de la Inmunodeficiencia primaria, de las manifestaciones asociadas y sus complicaciones; contribuyendo al conocimiento general de nuestro medio. Por otro lado, esta investigación retrospectiva nos permitirá obtener estimadores de parámetros de interés para calcular el tamaño de muestra en estudios prospectivos que se realizarán en esta línea de investigación.

5. OBJETIVOS

GENERAL:

Describir las características, frecuencia, distribución y evolución de los niños con IDP con manifestaciones alérgicas; establecer asociaciones e identificar factores pronósticos.

ESPECIFICOS PRIMARIOS:

- Describir las características clínicas de manifestaciones alérgicas en los pacientes con Inmunodeficiencia Primaria del Instituto Nacional de Pediatría
- Describir la distribución de las manifestaciones alérgicas en cada uno de los ocho grupos de Inmunodeficiencia Primaria: 1) Inmunodeficiencias Combinadas, 2) Síndromes bien definidos, 3) Inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos, 4) Inmunodeficiencias por trastornos de regulación inmune, 5) Inmunodeficiencias por defecto de fagocitosis, 6) Inmunodeficiencias por deficiencia de inmunidad innata y de componentes de señalización y receptores, 7) Inmunodeficiencias con enfermedades autoinflamatorias, 8) Inmunodeficiencias de complemento.
- Comparar la frecuencia de las manifestaciones alérgicas en el grupo de pacientes con IDP de nuestra población con otras reportadas en la literatura.
- Describir la evolución de este grupo de pacientes.

ESPECIFICOS SECUNDARIOS:

- Explorar asociaciones de las variables edad del diagnóstico de IDP, sexo y grupo de IDP con el tiempo transcurrido hasta el inicio de las manifestaciones alérgicas.
- Explorar asociaciones entre las variables que se consideran potencialmente factores pronósticos en estos pacientes con las variables de morbi-mortalidad.

6. HIPOTESIS

Por ser estudio descriptivo no establecemos hipótesis. Tampoco pretendemos proponer hipótesis descriptiva, ya que la información encontrada en la literatura no es suficiente ni adecuada para poder proponerla sobre la frecuencia en nuestro medio y para nuestros objetivos. Nuestro estudio se desarrollará en función de la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son las características clínicas, distribución y evolución de los pacientes con IDP con manifestaciones alérgicas en el Instituto Nacional de Pediatría?

7. CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y longitudinal.

8. MATERIAL Y METODOS

- Ubicación temporo-espacial: Se analizaron los datos de los expedientes clínicos de los pacientes ingresados en la base de datos del servicio de inmunodeficiencias primarias del Instituto Nacional de Pediatría del periodo 1970 – 2010.
- Población:

Niños con inmunodeficiencia primaria atendidos en la clínica de Inmunodeficiencias primarias del INP, del periodo de 1970-2010.

- Criterios de inclusión:

Todos los expedientes de niños con diagnóstico de Inmunodeficiencia Primaria.

- Criterios de exclusión:

Ninguno.

- Criterios de eliminación:

De acuerdo con el patrón de pérdida de datos, la intención del análisis de datos y la característica de los modelos estadísticos empleados, manejamos la aplicación de la eliminación de los casos que presenten la falta de registro de datos o inclusión de los casos con datos faltantes, el peor escenario e imputación de datos por el modelo estadístico.

- Variables

Las variables de interés principales en el presente estudio son las siguientes:

- *Variables que caracterizan a los pacientes:* Sexo, Edad, Lugar de origen, antecedente de consanguinidad o endogamia, Historia familiar de IDP.
- *Variables que caracterizan el padecimiento:* Diagnóstico de IDP y tipo de IDP, edad de Inicio de Infecciones; presencia o no de las manifestaciones alérgicas, edad de diagnóstico de manifestaciones alérgicas y tipo de estas manifestaciones. Se tomaron en cuenta las manifestaciones alérgicas diagnosticadas por médicos especialistas en alergia e Inmunología expertos en IDP y alergias y en base a los criterios clínicos aceptados para diagnóstico de dermatitis atópica ^[13], rinitis alérgica ^[14], alergia alimentaria, anafilaxia ^[15] y asma. ^[16] No se tomaron en cuenta para el diagnóstico de alergia los niveles de IgE ni las pruebas cutáneas ya que el diagnóstico no depende de dichos estudios.
- *Variables que caracterizan la evolución:* Edad de Diagnóstico de IDP, Edad de Diagnóstico de manifestaciones alérgicas, edad de defunción y causa de defunción.

- Procedimiento

- Se revisaron los expedientes de los pacientes en archivo de acuerdo a la base de datos de pacientes de inmunodeficiencias primarias tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
- Se realizó recolección de datos en el formato correspondiente.
- Se construyó una base de datos en la hoja de cálculo Excel

- Se realizó el análisis estadístico y se interpretó.

9. ANALISIS ESTADISTICO

Con las variables cuantitativas se reportaron las medidas de tendencia central y de dispersión, combinando la media y desviación estándar en caso de que la forma de distribución de los datos sea compatible con la distribución normal, y en caso contrario, combinando la mediana y el rango intercuartil. Se evaluó la compatibilidad de la forma de distribución de las variables cuantitativas con el modelo normal por medio de la prueba de bondad de ajuste de Shapiro-Wilk. En ambos casos se reportó el rango total de cada variable. Con las variables cualitativas se reportaron las frecuencias absolutas y relativas. La comparación de las frecuencias de las manifestaciones alérgicas se llevó a cabo por la prueba de χ^2 . La descripción de la evolución se realizó por medio de la curva de Kaplan-Meier. La asociación entre las variables sexo y grupo de IDP con el inicio de las manifestaciones alérgicas se determinó por medio de la prueba de Log-Rank comparando las medianas del tiempo transcurrido en las curvas de Kaplan-Meier obtenidas. Se buscó la posibilidad de identificar factores pronósticos de supervivencia en estos pacientes por medio del modelo de regresión de Cox. Con las pruebas estadísticas el nivel de la probabilidad del error tipo I se mantuvo a $\alpha < 0.05$ y la probabilidad del error tipo II, a $\beta < 0.2$. Los estimadores de parámetros se reportaron con su intervalo de confianza de 95%. Todos los análisis estadísticos serán realizados por JMP9 de SAS Institute, Inc.

10. ETICA

Este estudio se llevó a cabo bajo la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

Estos mecanismos de seguridad consistieron en:

1. Revisión de este protocolo por el comité de investigación del Instituto Nacional de Pediatría
2. Poner a disposición del Comité de Ética, de Investigación, y del Jefe de Servicio toda la información obtenida en este estudio
3. Asegura la confidencialidad de la información del estudio, así como la identidad de los pacientes.

11. CARTA DE CONSENTIMIENTO

No se aplicó por ser un estudio retrospectivo.

12. CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	TIEMPO
Realización del Protocolo de Estudio	Octubre-Noviembre 2011
Presentación del protocolo al comité de investigación	Noviembre 2011
Búsqueda de casos	Noviembre-Diciembre 2011
Análisis de Expedientes	Enero-Febrero 2012
Redacción de resultados, discusión y conclusiones	Marzo 2012
Revisión Final y Correcciones	Abril 2012
Publicación del Artículo	Mayo 2012

13. RESULTADOS

FRECUENCIA Y DISTRIBUCIÓN DE LAS IDP.

Se encontraron 166 pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria de los cuales 113 fueron varones (68.1%) y 53 mujeres (31.9%) con un rango de edad de 5-335 meses (Media 127.34 DE \pm 70 meses), la relación hombre mujer fue de 2.1:1. La edad promedio al diagnóstico de la inmunodeficiencia primaria fue de 52 meses (media 60 DE \pm 50.6).

Los estados con mayor número de casos fueron el Distrito Federal y el Estado de México con 49 y 46 respectivamente. (Ver tabla 1)

Del total, 17 (10%) pacientes contaban con antecedente de consanguinidad o endogamia y 43 (26%) con antecedente heredofamiliar de inmunodeficiencia primaria.

La deficiencia predominantemente de anticuerpos, los síndromes bien definidos y los trastornos de la fagocitosis fueron los grupos de inmunodeficiencias primarias con mayor número de casos reportados. (ver tablas 2, 3 y figura 1).

Los tratamientos utilizados para las inmunodeficiencias primarias se resumen en la tabla 4.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Dentro de la evolución de los pacientes se encontró que 146 se encuentran vivos (88%) y 20 fallecieron (12%).

La edad de defunción varió de 5-200 meses con una media de 72 meses (\pm 55).

Las causas de defunción más frecuentes fueron choque séptico y neumonía. (Ver tabla 5)

144 pacientes (86.7%) presentaron infecciones durante la evolución de la enfermedad, la edad de inicio de éstas infecciones fue desde 1-204 meses con una media de 26 meses (± 36.1 SD), mediana de 12 meses (P25: 3m p75: 33m), siendo los pulmones (neumonía), la vía respiratoria superior (otitis, sinusitis, faringitis), el sistema gastrointestinal, piel y huesos los órganos más frecuentemente afectados. (Ver tabla 6 y figura 2)

En 90 pacientes (54.5%) se logró aislar algún germen en los diferentes cultivos que se realizaron, dentro de los microorganismos frecuentemente encontrados están las bacterias Gram negativas (26%), las bacterias encapsuladas (16.3%) y hongos (8.4%). (Ver tabla 7)

MANIFESTACIONES ALÉRGICAS EN PACIENTES CON IDP.

En 31 de 166 pacientes se encontraron manifestaciones alérgicas, con una prevalencia de 19.3%; la edad de inicio de los síntomas fue de 3-158 meses (media 51 meses ± 49.5), el grupo de edad mayormente afectado fue entre los 3 y los 20 meses.

La rinitis alérgica, las alergias alimentarias y el asma fueron las manifestaciones más frecuentes. El listado completo de las enfermedades encontradas y los tratamientos que se otorgaron se resumen en las tablas 8 y 9.

Los pacientes del grupo de las deficiencias predominantes de anticuerpos fueron los que mayormente presentaron casos de alergia (42%), seguido de los síndromes bien definidos y la deficiencia de la fagocitosis con el 16 y 13% de los casos respectivamente. (Ver figura 3).

En 20 pacientes de los 31 con antecedente de alergia se realizó determinación de IgE sérica total, de éstos, solo 8 tuvieron IgE elevada (40%) y 12 niveles normales (60%).

Cabe mencionar que solo en 8 pacientes se realizaron pruebas cutáneas, siendo positivos 5, los alérgenos más frecuentes fueron los ácaros (D. Pterynosinus y D.

Farinae) y gato en 3 pacientes, alternaria, aspergillus, franseria y abeja en 1. (Ver figura 4)

Finalmente se calculó el riesgo relativo y la razón de momios en relación a muerte en pacientes con IDP y alergia siendo no significativos, por lo que presencia de alergia en las inmunodeficiencias primarias no influye en el desenlace fatal de la misma (OR 0.10, RR 0.16).

14. DISCUSION

En México no se conoce exactamente la incidencia de Inmunodeficiencias primarias, sin embargo en el reporte de la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias publicado en el 2006, se reporta una incidencia estimada por cada 100,000 nacidos vivos de 0.24 para la agammaglobulinemia ligada a X, 0.16 para la enfermedad granulomatosa crónica y 0.17 para la inmunodeficiencia combinada severa. ^[17]

La prevalencia por grupo de las inmunodeficiencias primarias no difiere de la reportada en Europa y por la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias teniendo a las inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos como la principal enfermedad (34%), seguida de las deficiencias de la fagocitosis (27%) y los síndromes bien definidos (25%), sin embargo en nuestro grupo de estudio la prevalencia dentro de estos 3 grupos tiende a homogeneizarse, contrario a los reportes mencionados en la que atribuyen a las deficiencias de anticuerpos cerca del 50% de los casos y las deficiencias de fagocitosis tienden a caer por debajo del 10%; esto puede deberse a que tanto en Europa como en algunos países de Latinoamérica (p. ej. Argentina), la prevalencia de deficiencia predominantemente de anticuerpos es extraordinariamente elevada. ^[17]

En un estudio realizado en la Minnesota, Estados Unidos, se reportaron 158 pacientes con inmunodeficiencias primarias dentro de los cuales el 78% correspondió a deficiencias predominantemente de anticuerpos, 11% a inmunodeficiencia combinada severa, 8% a defecto de la fagocitosis y 3% a

defectos del complemento. ^[18] En un estudio realizado en Australia se reportaron 500 pacientes de los cuales, el 70.8% fueron inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos, 8.2% fueron síndromes bien definidos, 7.4% correspondieron a defectos del complemento, 5.4% a inmunodeficiencia combinada severa y 5% a otros síndromes. ^[19]

En un estudio publicado por Lee y Cols. en población Taiwanesa describió a 215 pacientes de los cuales el 37.7% (n=81) pertenecían al grupo de los Síndromes bien definidos, seguido del grupo de inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos con el 25.1% (n=54), deficiencias combinadas severas 15.8% (n=34), defecto congénito de la fagocitosis 20.2% (n=25), defectos del complemento 7% (n=15) y enfermedades con disregulación inmune 2.3% (n=5). ^[20]

De acuerdo al segundo reporte del Registro Nacional de Inmunodeficiencias Primarias en Irán, 930 pacientes se encuentran afectados, siendo el 40% del total deficiencias predominantemente de anticuerpos, defectos congénitos de la fagocitosis con el 30%, seguidos en orden de frecuencias por los síndromes bien definidos, las inmunodeficiencias combinadas severas, las deficiencias del complemento y enfermedades por disregulación inmune. Llama la atención que los defectos de la fagocitosis sean la segunda causa de IDP, atribuida tal vez a la alta frecuencia de enfermedad granulomatosa crónica autosómico recesiva resultado de la elevada consanguinidad entre la población y los antecedentes genéticos. La frecuencia de consanguinidad reportada en Irán en pacientes con IDP es del 68.5%, siendo mayor en las enfermedades heredadas con un patrón autosómico recesivo como la neutropenia congénita severa, el síndrome de Chediak-Higashi, deficiencia aislada de subclases de IgG, síndrome de Shwachman-Diamond, ataxia-telangiectasia, inmunodeficiencia combinada severa, síndrome de Ommen y enfermedad granulomatosa crónica. ^[21]

El antecedente de consanguinidad entre los pacientes con inmunodeficiencias primarias en nuestro reporte fue mucho menor al reportado en Irán (10%) ^[21], siendo la enfermedad granulomatosa crónica la más frecuente (autosómica

recesiva 2 casos y la ligada a X 2 casos), seguido por el síndrome Hiper IgE autosómico recesivo (n=3).

Analizando la evolución en nuestra serie se reportó una tasa de supervivencia del 88% superior a la reportada por Al-Herz en Kuwait de 72.7%, en dicho estudio también se hace referencia a las principales causas de muerte teniendo a la sepsis con el 46% seguida de neumonía con el 26%, datos que concuerdan exactamente con los de nuestro estudio. ^[22]

En el mismo reporte de Lee y Cols. realizado en población Taiwanesa se reportó que las infecciones sino-pulmonares recurrentes (otitis media, sinusitis, neumonía), fueron las presentaciones clínicas más frecuentes en pacientes con IDP en todas sus categorías, excepto en los desórdenes autoinflamatorios, las deficiencias de complemento y los defectos congénitos de la fagocitosis en los que la infecciones de piel severas y la septicemia fueron más comunes. 75 pacientes (30.7%) tuvieron al menos 103 episodios de septicemia, principalmente causados por bacterias gram-negativas (*Pseudomonas* y *Salmonella*); la causa de mortalidad en 34 pacientes fue alguna infección (n=19), malignidad (n=5) y complicaciones de enfermedad cardíaca asociada (n=3). ^[20]

Chang y cols. en Taiwan describieron las manifestaciones infecciosas en un grupo de 92 pacientes con IDP, dentro de los cuales la neumonía fue el principal diagnóstico en el 92%, 81% y 76.5% de los pacientes con deficiencias de anticuerpos, combinadas severas y deficiencias celulares respectivamente. Los abscesos en piel (54.5%), neumonía (45%) y linfadenitis (27%) fueron las principales infecciones en los pacientes con deficiencia congénita de la fagocitosis. Los microorganismos causantes de las infecciones fueron identificados en el 44.8% de los casos, siendo el 20.8% bacterias extracelulares, 13.4% virus, 4.5% bacterias intracelulares, 4.2% hongos y 1.9% múltiples bacterias. ^[23]

En nuestra serie las manifestaciones alérgicas se reportaron en 31 pacientes con una prevalencia del 19.1%, muy por debajo de las reportadas en diferentes series

de pacientes con hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia en donde la prevalencia osciló entre el 26.5-63%. [9,10,11]

También fue menor a la reportada por Kilic y cols. en pacientes con deficiencia de anticuerpos que fue del 32.7% y a la serie reportada por Lim y Cols. en pacientes con inmunodeficiencias primarias en general que fue del 30.7%. [12]

No encontramos reporte en la literatura de los alérgenos más frecuentemente implicados en el desarrollo de alergia en pacientes con inmunodeficiencias primarias y tampoco que describa la evolución y la severidad de la enfermedad alérgica. Al menos en nuestra serie encontramos que sólo a 8 (25.1%) de los 31 pacientes se les realizaron pruebas cutáneas y que los ácaros y el gato parecen ser alérgenos importantes, como también se describe en la población general.

Valdría la pena explorar en lo sucesivo la respuesta de la inmunoterapia en los pacientes con IDP para evaluar si es efectiva y adecuadamente tolerada, con la justificación de que las IDP's cada día se diagnostican más tempranamente, de que disponemos de tratamientos efectivos y que los pacientes tienen una mejor esperanza y calidad de vida.

Finalmente encontramos que el desarrollo de alergia en pacientes con inmunodeficiencia primaria no parece contribuir al desenlace fatal de la enfermedad.

15. TABLAS

Tabla 1. Distribución geográfica de pacientes con IDP.	
ESTADO	No. de casos
DF	49
Edo. México	46
Michoacán	12
Hidalgo	10
Puebla	6
Guerrero	6
Veracruz	6
Guanajuato	5
Tlaxcala	4
Jalisco	3
Oaxaca	3
Querétaro	3
Quintana Roo	3
San Luis Potosí	3
Aguas Calientes	1
Baja California Norte	1
Chihuahua	1
Coahuila	1
Chiapas	1
Morelos	1
Yucatán	1
TOTAL	166

Tabla 2. Distribución de casos por grupos.

GRUPO	No.	%
I. Celulares o combinados	9	5.4
II. Síndromes bien definidos	41	24.7
III. Deficiencia predominantemente de anticuerpos.	57	34.4
IV. Enfermedades con disregulación inmune.	9	5.4
V. Defectos de la fagocitosis.	44	26.5
VI. Defectos en la inmunidad innata.	2	1.2
VII. Enfermedades auto-inflamatorias	1	0.6
VIII. Defectos del complemento.	3	1.8
TOTAL	166	100

Figura 1. Distribución por grupos de IDP

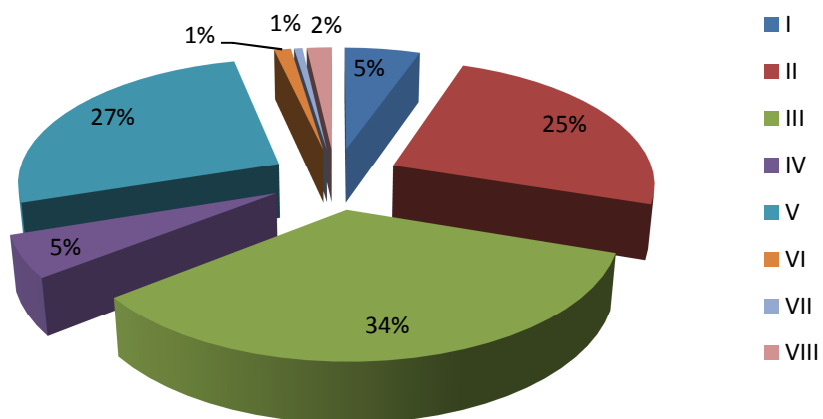


Tabla 3. Distribución de casos de acuerdo al tipo de IDP.

Tipo IDP	No.	Prob
Agammaglobulinemia AR	1	0.00602
Agammaglobulinemia ligada a X	28	0.16867
Ataxia-Telangiectasia	22	0.13253
Candidiasis mucocutanea crónica	2	0.01205
Def. selectiva anticuerpos polisacaridos	1	0.00602
Def. selectivo IgA	2	0.01205
Defecto del eje IL12-INFg	3	0.01807
Deficiencia de Complemento	3	0.01807
Deficit de adhesión leucocitaria	1	0.00602
Deficit de subclases IgG	4	0.02410
EGC AR	7	0.04217
EGC lig X	20	0.12048
Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia	3	0.01807
IDCS	9	0.05422
IDCV	13	0.07831
Inmunodeficiencia selectiva de anticuerpos polisacaridos	1	0.00602
Neutropenia benigna de la infancia	1	0.00602
Neutropenia ciclica	8	0.04819
Neutropenia congenita	4	0.02410
PFAPA	1	0.00602
Síndrome de Nezelof	1	0.00602
Síndrome de Wiskott Aldrich	7	0.04217
Síndrome hiper IgA	1	0.00602
Síndrome Hiper IgE AR	6	0.03614
Síndrome Hiper IgM	4	0.02410
Sx DiGeorge	4	0.02410
Sx Griscelli	4	0.02410
Sx linfoproliferativo autoinmune	3	0.01807
Sx Linfoproliferativo ligado a X	2	0.01205
Total	166	1.00000

Tabla 4. Tratamientos utilizados en IDP's

TRATAMIENTO	N	%
Gammaglobulina intravenosa	96	57.8
Trasplante de células madre hematopoyéticas	15	9
Interferón- γ	25	15
Profilaxis antimicrobiana	99	60
Estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos	9	5.4
Inmunosupresores	13	7.8
Glucocorticoides	17	10.2
Factor de transferencia	45	27.1
Agentes biológicos	3	1.8
Otros	2	1.2

Tabla 5. Causas de defunción.	
Causa	n
Choque séptico/Sepsis	13
Neumonía	7
Aspergillosis invasiva	1
Hemorragia pulmonar	3
Edema o hemorragia cerebral	3
Hepatitis fulminante	1

Figura 2. Distribución de frecuencia de infecciones de acuerdo a la edad de inicio.

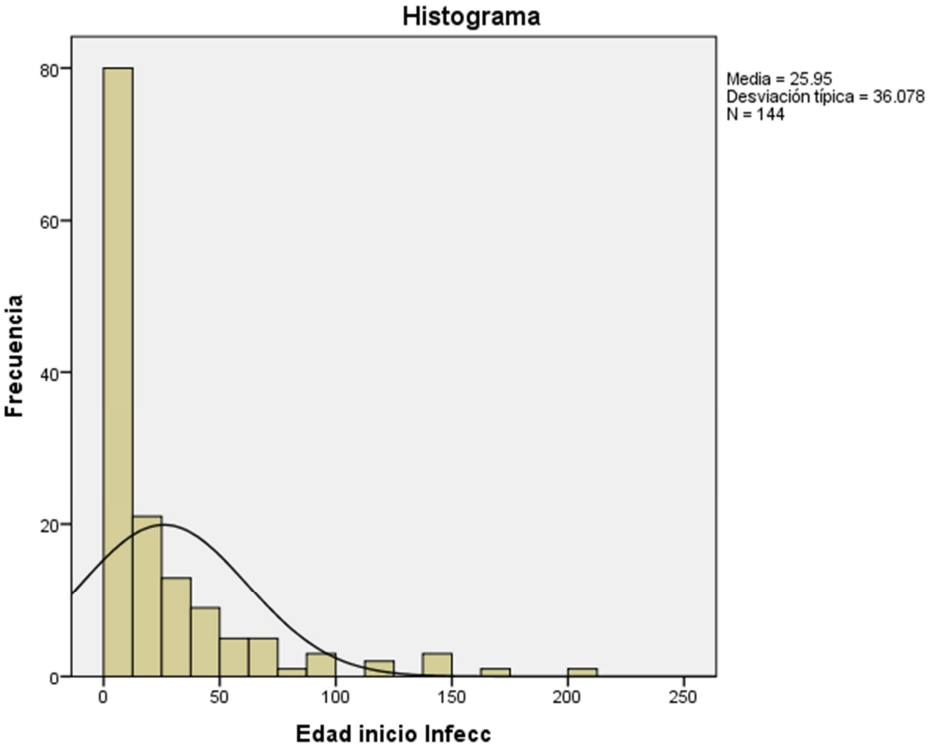


Tabla 6. Infecciones en pacientes con IDP's		
SITIO DE INFECCION	N	%
Sistema Nervioso Central	11	6.6
Vía respiratoria superior, oído y senos paranasales.	47	28.3
Pulmones (neumonía)	92	61
Tracto gastrointestinal	27	16.3
Sistema urinario y renal.	10	6
Nódulos linfáticos	15	9
Celulitis/Osteomielitis	25	15.1
Piel/Mucosas	8	4.5

Tabla 7. Aislamientos en pacientes con IDP's		
Microorganismo	N	%
Encapsulados	27	16.3
Gram negativos	43	26
Hongos	14	8.4
Virus	6	3.6
Micobacterias	7	4.2
Parásitos	1	0.6
Protozoarios	2	1.2
Ninguno	90	54.2

TIPO DE ALERGIA	N
Rinitis alérgica	9
Alergia alimentaria	8
Asma	6
Dermatitis atópica	5
Alergia a medicamentos	5
Conjuntivitis alérgica	1
Aspergillosis broncopulmonar alérgica	1
Síndrome de Stevens-Johnson	1

Tabla 9. Tratamiento de alergia en pacientes con IDP's

TIPO DE TRATAMIENTO	N
Glucocorticoides (locales o sistémicos)	18
Inmunoterapia específica	4
Control ambiental	12
Anti-Histamínicos	11
Dieta de exclusión	8
Otros	8

Figura 3. Frecuencia de manifestaciones alérgicas de acuerdo a tipo de IDP.

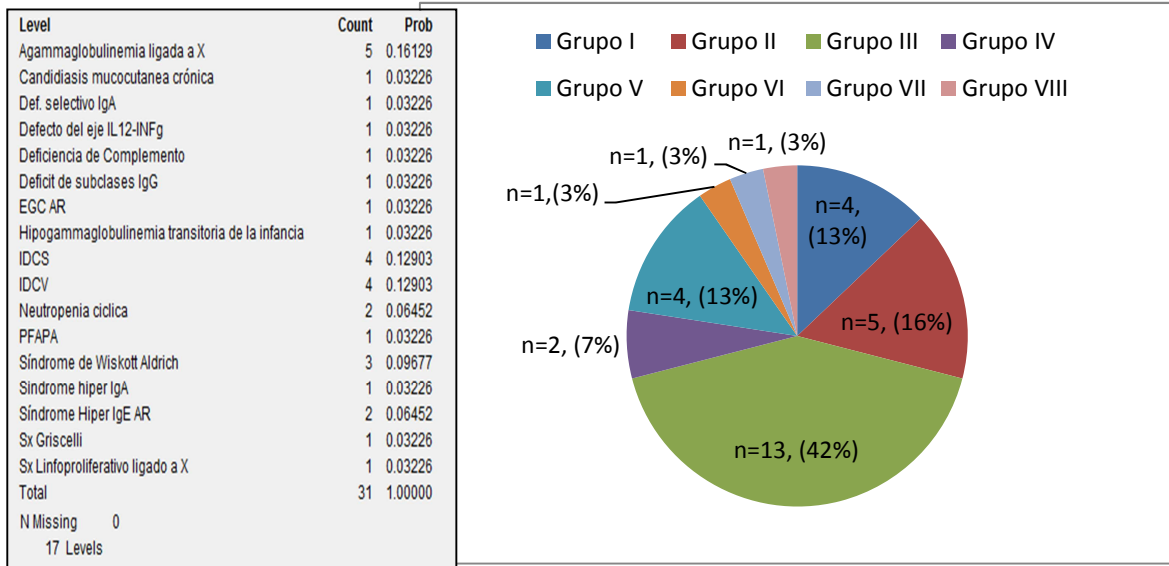
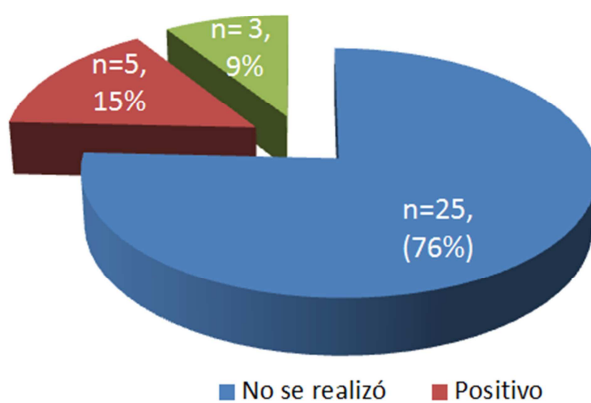


Figura 4. Resultado de pruebas cutáneas en 8 pacientes con IDP's



Paciente	Alergeno
1	DPT, DF, <u>Alternaria</u> .
2	DPT, DF, <u>Franseria</u>
3	Gato
4	Gato, Aspergillus
5	Abeja, DPT, DF, Gato

17. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Notarangelo, L.D., E. Gambineri, and R. Badolato, Immunodeficiencies with autoimmune consequences. *Adv Immunol*, 2006. **89**: p. 321-70.
2. Westerberg, L.S., C. Klein, and S.B. Snapper, Breakdown of T cell tolerance and autoimmunity in primary immunodeficiency--lessons learned from monogenic disorders in mice and men. *Curr Opin Immunol*, 2008. **20**(6): p. 646-54.
3. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al., Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Frontiers in Immunology*, 2011: p. 1-30.
4. Arason, G.J., G.H. Jorgensen, and B.R. Ludviksson, Primary immunodeficiency and autoimmunity: lessons from human diseases. *Scand J Immunol*, 2010. **71**(5): p. 317-28.
5. Bal A, G.A., Sodhi KS, Das A, Singh S., Multifocal extranodal Non-Hodgkin Lymphoma involving both the lungs and brain in a Child with Primary Immunodeficiency. *Journal of Pediatr Hematol Oncol* 2008. **30**(4): p. 317-319.
6. Nima Rezaei, A.A., Luigi D. Notarangelo, ed. Primary Immunodeficiency Diseases Definition, diagnosis and management. ed. A.E. Springer. 2008. 1-29.
7. Lin-lin Wang, Y.Y.J., Distribution and clinical features of Primary Immunodeficiency Diseases in chinese children (2004-2009). *Journal of Clinical immunology*, jun2011. **Vol 321**(number 3): p. 297-308.
8. Keles S, A.H., Kara R, Gokturk B, Ozen A, Reisli I, Transient hypogammaglobulinemia and unclassified hypogammaglobulinemia: Similarities and differences. *Pediatr Allergy Immunol* 2010. **21**: p. 843–851.
9. Whelan MA, H.W., Beausoleil J, Hauck WW, McGeedy SJ. , Infants presenting with recurrent infections and low immunoglobulins: characteristics and analysis of normalization. *J Clin Immunol*, 2006. **26**: p. 7-11.
10. Kidon MI, H.Z., Schwartz R, Altboum I, Stein M, Zan-Bar I, Symptomatic hypogammaglobulinemia in infancy and childhood – clinical outcome and in vitro immune responses. . *BMC Fam Pract* 2004. **5**: p. 23.
11. Dogu F, I.A., Babacan E. , Transient hypogammaglobulinemia of infancy and early childhood: outcome of 30 cases. *Turk J Pediatr*, 2004. **46**: p. 120–4.
12. D L Lim, B.Y.T., S Y Ho, L P C Shek, J Lou, K P Leong, H H Chng, B W Lee Primary Immunodeficiency Diseases in Singapore - the Last 11 Years. . *Singapore Med J* 2003. **44**(11): p. 579-586.
13. Bieber, T., Atopic Dermatitis mechanisms of disease. *The New England Journal of medicine*, 2008. **358**: p. 1483-94.
14. Bousquet, J., Criterios diagnósticos clínicos para Rinitis alérgica : Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). *Allergy*, 2008. **63**(Suppl. 86): p. 8–160.
15. Sampson HA, Second symposium on the definition and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*, 2006. **117**: p. 391 - 397.
16. (GINA), G.I.f.A., 2009.
17. Leyva LE, Zelazco M, Oleastro M, et al. Primary Immunodeficiency Diseases in Latin America: The Second Report of the LAGID1 Registry. *Journal of Clinical Immunology* 2006.
18. Joshi AY, Iyer VN, Hagan JB, et al. Incidence and Temporal Trends of Primary Immunodeficiency: A Population-Based Cohort Study. *Mayo Clin Proc*. 2009;**84**(1):16-22.
19. Baumgart KW, Britton WJ, Kemp A, et al. The spectrum of primary immunodeficiency disorders in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 1997; **100**:415-23.

20. Lee W, Huang JL, Jaing TH, et al. Distribution, clinical features and treatment in Taiwanese patients with symptomatic primary immunodeficiency diseases (PIDs) in a nationwide population-based study during 1985–2010. *Immunobiology* 216 (2011) 1286–1294.
21. Rezaei N, Mohammadinejad P, Aghamohammadi A. The demographics of primary immunodeficiency diseases across the unique ethnic groups in Iran, and approaches to diagnosis and treatment. *N.Y. Acad. Sci.* 1238: 24–32.
22. Al-Herz W, Moussa MAA. Survival and Predictors of Death Among Primary Immunodeficient Patients: A Registry-Based Study. *J Clin Immunol* (2012) 32:467–473.
23. Chang SH, Yang YH, Chiang BL. Infectious pathogens in pediatric patients with primary immunodeficiencies. *J Microbiol Immunol Infect* 2006; 39: 503-515.