



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO EN INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**



**ALTERACIONES DEL SISTEMA INMUNE EN PACIENTES  
CON SINDROME DE DOWN, EXPERIENCIA EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA DE ENERO 2006 A  
SEPTIEMBRE 2017.**

**TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

**PRESENTA:  
DRA. MA. CRISTAL GARCÍA NÁJERA**

**TUTOR:  
DRA. SELMA CECILIA SCHEFFLER MENDOZA**

**COTUTOR DE TESIS:  
DRA. KARLA ADNEY FLORES ARIZMENDI**

CIUDAD DE MEXICO 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México



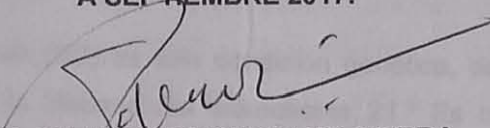
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

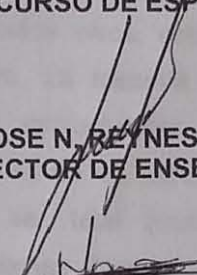
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**


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.

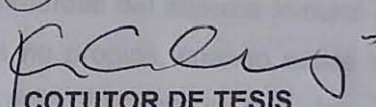
**ALTERACIONES DEL SISTEMA INMUNE EN PACIENTES CON SINDROME DE  
DOWN, EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA DE 2006  
A SEPTIEMBRE 2017.**

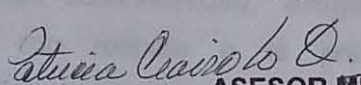
  
**DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA**

  
**DR. JOSE N. REYNES MANZUR**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

  
**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO**  
**JEFE DE DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**

  
**DRA. SELMA CECILIA SCHEFFLER MENDOZA**  
**TUTOR DE TESIS**

  
**COTUTOR DE TESIS**  
**DRA. KARLA ADNEY FLORES ARIZMENDI**

  
**ASESOR METODOLOGICO**  
**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINATANA**  
**FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO**

ALTERACIONES INMUNOLOGICAS

La función primordial del sistema inmune es la interacción con los antígenos propios y los no propios, cuando existe una alteración en el sistema inmune, las manifestaciones clínicas más frecuentes son las infecciones recurrentes, anemia, trombocitopenia, autoinmunidad, alergias y neoplasias.

# INDICE

1. <b>MARCO TEORICO</b> .....	5
Síndrome de Down.....	5
Alteraciones inmunológicas.....	5
Infecciones recurrentes.....	6
Autoinmunidad.....	6
Inmunodeficiencias primarias.....	7
2. <b>EPIDEMIOLOGIA Y ESTADISTICA</b> .....	7
3. <b>FISIOPATOLOGIA</b> .....	9
Inmunodeficiencia Primaria.....	9
Inmunodeficiencia combinada severa (SCID) .....	10
Manifestaciones clínicas de SCID.....	11
Autoinmunidad.....	12
4. <b>TRATAMIENTO</b> .....	13
5. <b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	14
6. <b>JUSTIFICACION</b> .....	14
7. <b>OBJETIVOS</b> .....	15
8. <b>MATERIALES Y METODOS</b> .....	15
9. <b>VARIABLES</b> .....	16
10. <b>ANALISIS ESTADISTICO</b> .....	23
11. <b>RESULTADOS</b> .....	24
12. <b>GRAFICAS Y TABLAS DE RESULTADOS</b> .....	26
Grafica 1. Genero del paciente.....	26
Grafica 2. Edad de presentación de alteración inmune.....	26
Grafica 3. Pacientes con autoinmunidad vs inmunodeficiencia primaria.....	27
Tabla 1. Pacientes con alteración autoinmune vs pacientes con Inmunodeficiencia primaria.....	27
Tabla 2. Pacientes con diagnóstico de vasculitis.....	28
Tabla 3. Diagnostico de enfermedad de Kawasaki vs enfermedad de moya moya ...	28

Tabla 4. Tipo de IDP encontradas en los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría de 2006 a Septiembre 2017 .....	28
Tabla 5. Pacientes con enfermedad autoinmune que presentaron anticuerpos específicos .....	29
Tabla 6. Uso de gammaglobulina humana en pacientes con diagnóstico de síndrome de Down en el instituto nacional de pediatría de 2006 a septiembre 2017.....	30
Tabla 7. Diagnóstico de inmunodeficiencia primaria y dosis de gammaglobulina humana utilizada en pacientes con síndrome de Down e el instituto nacional de pediatría de 2006 a septiembre 2017 .....	30
Tabla 8. Uso de Gammaglobulina Humana en pacientes con Diagnostico de Síndrome de Down e IDP en el Instituto Nacional de Pediatría .....	31
Tabla 9. Pacientes con Diagnostico de Enfermedad Autoinmune que uso Gammaglobulina Humana .....	31
Tabla 10. Pacientes con diagnosticó de autoinmunidad y usaron algún tipo de inmunosupresor .....	32
Grafica 5. Porcentaje de uso de inmunosupresor en pacientes con alteración autoinmune.. .....	32
Discusión.....	33
Conclusiones.....	34
Bibliografía .....	35

## **1. MARCO TEORICO**

### **SINDROME DE DOWN**

El síndrome de Down (SD) es una condición genética, descrita por John Down (1866), asociada a la trisomía del cromosoma 21.<sup>1</sup> Es considerado la primera causa de retardo mental de origen cromosómico, con una prevalencia de 1:150 concepciones y 1:3000 nacidos vivos, esto debido a que gran parte de estas fecundaciones son inviables. La trisomía 21 también puede presentarse por alteraciones cromosómicas estructurales, en las que el número total de cromosomas en un cariotipo es de 46, pero la dosis génica es equivalente a una trisomía 21 que puede ser total (como en el caso de translocaciones robertsonianas o isocromosomas 21q) o parcial con la presencia de 3 dosis génicas de la región crítica para el síndrome de Down (21q22), por duplicación o inserción cromosómicas.<sup>2</sup> Este síndrome se manifiesta por retraso en el desarrollo neuropsicológico y físico del niño, anomalías en el desarrollo, entre las cuales las más graves implican al corazón, el aparato gastrointestinal y el sistema nervioso, también se han descrito en estos pacientes alteraciones del sistema inmunológico. Sabemos que la función primordial del sistema inmune es la diferenciación entre los antígenos propios y los no propios, cuando existe una alteración en él, las manifestaciones clínicas más frecuentes son las infecciones recurrentes, inflamatorias, autoinmunidad, alergias y neoplasias,<sup>3</sup> sin embargo no existen estudios con respecto a la prevalencia de alteraciones inmunológicas específicamente en pacientes con Síndrome de Down.

### **ALTERACIONES INMUNOLOGICAS**

La función primordial del sistema inmune es la diferenciación entre los antígenos propios y los no propios, cuando existe una alteración en él, las manifestaciones clínicas más frecuentes son las infecciones recurrentes, inflamatorias, autoinmunidad, alergias y neoplasias.<sup>3</sup>

### ***Infecciones recurrentes***

Los niños con SD son más susceptibles a infecciones, especialmente del tracto respiratorio (ITR). Esta mayor susceptibilidad puede ser debido a problemas anatómicos, neurológicos o anomalías inmunológicas.<sup>4</sup> Sin embargo existen muy pocos estudios sobre los patógenos que causan Infecciones respiratorias recurrentes u otitis media en niños con SD, los pocos estudios que existen muestran en que los patógenos predominantes son exactamente los mismos que existen en población general; *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilis influenzae* y *Moraxella catarrhalis* conocidos por causar otitis media aguda y neumonía en niños.<sup>5</sup> Hasta la fecha, la mayoría de los estudios inmunológicos de niños con SD han reportado defectos tanto en el sistema innato como en el adaptativo.<sup>4</sup>

### ***Autoinmunidad***

El SD parece conferir susceptibilidad a múltiples formas de autoinmunidad, aunque ningún mecanismo ha sido propuesto para explicar este fenómeno, existen estudios en los que se ha reportado riesgo de diabetes tipo 1 en SD, de hasta cuatro veces mayor y con edad de presentación más temprana en comparación con la población general. La prevalencia de tiroiditis autoinmune es por lo menos cuatro veces mayor en niños con síndrome de Down, la enfermedad celíaca también es hasta 10-40 veces más frecuente en esta población.<sup>6</sup>

Es aceptado ampliamente que la autoinmunidad requiere un fallo de tolerancia inmunológica a los auto-antígenos, aunque este se origina en la mayoría de los casos sigue siendo desconocido. Sin embargo, existe evidencia sólida que los factores genéticos juegan un papel importante en autoinmunidad, se ha encontrado relacionado el nivel de expresión del gen AIRE, considerado la proteína reguladora autoinmune, el cual se encuentra en la región 21q22.3, y por tanto los sujetos con SD llevan tres copias del mismo, sin embargo, se informó recientemente que el nivel de expresión de AIRE en el timo de pacientes con trisomía del cromosoma 21 es claramente reducido.<sup>7</sup>

## ***Inmunodeficiencia Primaria***

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son trastornos raros del sistema inmunitario que se distinguen por la recurrencia de infecciones, la causa es un defecto genético en uno o más componentes del sistema inmunológico originada por la alteración de una o más proteínas del sistema inmune celular o humoral, lo que explica la diversidad o heterogeneidad en la susceptibilidad particular a diferentes agentes infecciosos. Con frecuencia, no son reconocidas sino hasta varios años después, cuando han causado complicaciones irreversibles y la calidad de vida del paciente está severamente afectada.<sup>8</sup>

Dentro de las alteraciones inmunológicas descritas en pacientes con síndrome de Down, se encuentran las siguientes<sup>5</sup>:

1. Recuentos de células T de leve a moderadamente bajos.
2. Recuentos de células B de leve a moderadamente bajos.
3. Ausencia de expansión linfocítica normal en la infancia.
4. El tamaño del timo es más pequeño que los controles pareados por edad.
5. Los porcentajes de células T se encuentran leve a moderadamente bajos.
6. Respuestas de anticuerpos subóptimos a inmunizaciones.
7. Disminución de la inmunoglobulina A total y específica en la saliva.
8. Disminución de la quimiotaxis de neutrófilos.

## **2. EPIDEMIOLOGIA Y ESTADISTICA**

Los cambios inmunológicos en SD de han observado desde los años setenta.<sup>9</sup> La prevalencia de las IDP en general en países desarrollados es de 1 entre 200 Mil nacidos vivos. En algunos países Europeos la incidencia es de 1 entre 400 000, de modo que se estima que cada año nacen de 150 a 200 niños con IDP, y estas se considera que son más frecuentes en hombres debido al patrón de Herencia ligada al Cromosoma X.<sup>10</sup>



Las IDP pueden presentarse a cualquier edad, el 55% de los casos se presenta durante la infancia, en el caso de la Inmunodeficiencia combinada severa (IDCS) debido a que afecta la inmunidad celular y humoral se puede presentar desde el nacimiento y otras se pueden presentar hasta la edad adulta, principalmente las humorales como la Inmunodeficiencia común variable en la que el 87% de todos los casos son adultos generalmente.<sup>10</sup> En los pacientes con SD no se han realizado estudios en cuanto a la prevalencia de las alteraciones inmunológicas que presentan, esto ha llevado a desconocer los probables riesgos que presentan en cuanto a presentar alguna de estas alteraciones en comparación con la demás población, de hecho existen algunos estudios en los que en una serie de 33 pacientes estudiados con síndrome de Down, hubo un promedio de  $5,38 \pm 1,83$  infecciones de vías respiratorias por año, de  $1,22 \pm 1,14$  hospitalizaciones no neonatales por niño/año. El 50% de las hospitalizaciones fueron por IRA baja. Dos pacientes fallecieron, ambos por causa infecciosa con una sobrevivida de 93,6% a 12 meses, de todos estos pacientes a ninguno se le realizó estudio de inmunodeficiencia. Actualmente, estudios demuestran que niños con SD tienen mayor frecuencia y severidad de infecciones respiratorias que la población general lo que puede ser explicado por alteraciones inmunológicas.<sup>11</sup>

En el registro de la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (LASID) se tiene que en México el número de pacientes registrados en el 2012 es menor en comparación a otros países como Argentina y Brasil; la explicación de este fenómeno es una mayor difusión de las IDP, un mayor número de centros de diagnóstico y tratamiento especializado y un mayor registro de los casos.<sup>12</sup>

En el Instituto Nacional de Pediatría no se encuentran estudios de la prevalencia y el tipo de inmunodeficiencias que existen en los pacientes con síndrome de Down, Es por eso que este trabajo va encaminado a darnos un panorama sobre los tipos de inmunodeficiencias que presentan estos pacientes.

### **3. FISIOPATOLOGIA:**

#### **Inmunodeficiencias Primarias**

Las IDP son enfermedades con una etiología genética o hereditaria: un gen sufre una mutación que se traduce en la síntesis anormal de una proteína, lo que da lugar a una susceptibilidad anormal de un agente infeccioso, con un patrón de herencia determinado. Una misma mutación en un mismo gen específico puede generar diferentes expresiones fenotípicas.

A la fecha se ha descrito más de 300 genes responsables de IDP, sin embargo existen individuos con clara susceptibilidad a infecciones en quienes no se ha detectado un gen responsable. Los dos tipos de transmisión hereditaria más frecuentes son el ligado al cromosoma X, en la cual existen antecedentes familiares de varones fallecidos durante la infancia temprana, y el autosómico recesivo en los que la consanguinidad entre los padres incrementa la posibilidad de presentar la alteración; otro es el autosómico dominante. Algunas familias no tienen un tipo de herencia definido aun cuando hay más de un integrante afectado y con mayor susceptibilidad a las infecciones (antecedente de muerte en la infancia de individuos de uno u otro sexo). Sin embargo el antecedente familiar negativo no excluye la posibilidad de una IDP.<sup>10</sup>

Entre las alteraciones inmunológicas se encuentra un bajo número de células B circulantes, disminución de CD4+ y aumento de CD8+, Células con una relación CD4 / CD8 invertida, y aumento del porcentaje de células con marcadores asociados con actividad NK. La mayoría de las anomalías fenotípicas observadas en SD son cambios relacionados con la edad ya que los niños afectados muestran porcentajes cercanos a los observados en pacientes en condiciones normales.<sup>12</sup>

Se han propuesto varias clasificaciones de IDP, la clasificación más reciente de 2015, fue propuesta por expertos de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología, en ella se describen 9 grupos (Cuadro 1)<sup>3</sup>

### **Cuadro 1. Clasificación de las Inmunodeficiencias Primarias**

1. Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral
2. Inmunodeficiencias combinadas con características específicas
3. Inmunodeficiencias combinadas relacionadas a algún síndrome
4. Deficiencias predominantemente de anticuerpos
5. Enfermedades de desregulación inmune
6. Defectos congénitos en el número o función de los fagocitos
7. Defectos de Inmunidad intrínseca
8. Trastornos autoinflamatorios
9. Deficiencia del complemento y fenocopias de IDP

Se mencionan 10 criterios de sospecha de Inmunodeficiencia Primaria, los Criterios de Jeffrey Modell, en los cuales se mencionan los siguientes:

1. Ocho o más otitis en un año
2. Dos o más Sinusitis grave en un solo año
3. Dos o más meses tomando antibióticos con pocos resultados
4. Dos o más Neumonías en un solo año
5. Falla de medro
6. Abscesos cutáneos profundos u orgánicos recurrentes
7. Aftas persistentes en la boca o en cualquier parte de la piel después del año de edad.
8. Necesidad de antibióticos intravenosa para combatir infecciones
9. Dos o más infecciones profundas
10. Antecedentes familiares de Inmunodeficiencia primaria.

### ***Inmunodeficiencia Combinada Severa***

Dentro del primer grupo se presenta la Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID), la cual es un grupo de desórdenes causados por mutaciones de diferentes genes, cruciales para el desarrollo y función de los linfocitos T y B. En algunos casos los defectos moleculares afectan solo al linfocito T, pero como el linfocito B

requiere señales de la primera para producir anticuerpos, una disfunción severa de la inmunidad celular afectará la humoral. Es la forma más frecuente de IDP celular y es mortal a menos que se sustituya el sistema inmune a través de un trasplante alogénico de células hematopoyéticas. La SCID es una urgencia médica cuyo diagnóstico precoz es crucial para implementar medidas para reducir el riesgo de mortalidad precoz y mejorar la calidad de vida a largo plazo.

Estas precauciones incluyen profilaxis de infección por *P. Jirovecii*, administración regular de inmunoglobulina G y evitar la vacunación con organismos vivos.

### Manifestaciones Clínicas de SCID

Se presentan precozmente con neumonitis, diarrea crónica, falla de medro, e infecciones de repetición así como dificultad para erradicarlas. Algunos neonatos pueden presentar manifestaciones de injerto contra huésped por linfocitos T maternos, como eritrodermia o hepatitis crónica. Se describe compromiso por BCG diseminada o localizada o candidiasis persistente.<sup>14</sup>

- *Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC)*

Otra de las alteraciones inmune muy frecuente es la EGC, en la cual el principal mecanismo inmunopatológico es un defecto de actividad bactericida de los fagocitos debido a la falla en la cantidad o función de los componentes de su enzima NADPH oxidasa por ende no genera radicales superóxido, no logrando producir el estallido respiratorio que termina con la muerte del germen fagocitado. Los patógenos encontrados en EGC son generalmente bacterias catalasa negativas como *Staphylococcus aureus*, bacilos gramnegativos, y hongos como *Candida* y *Aspergillus*.<sup>14</sup>

### Manifestaciones clínicas de EGC

Infecciones severas intercurrentes en barreras naturales como pulmones, ganglios y piel y, eventualmente, hígado, bazo, huesos y cerebro. El absceso hepático es el sello de la EGC.

- **Agammaglobulinemia ligada a X**

Es una inmunodeficiencia humoral caracterizada por hipogammaglobulinemia severa y elevada susceptibilidad a las infecciones. Se debe a una mutación en la tirosina kinasa (TK), cuyo gen se encuentra en el brazo largo del cromosoma X, y que actúa como molécula promotora de la expansión de células pre B y su maduración, generando déficit de linfocitos B e inmunoglobulinas.

### Manifestaciones clínicas de Agammaglobulinemia ligada al X

La mayoría de los pacientes se presentan con infecciones recurrentes respiratorias, entre 6 meses y 5 años, aunque algunos se detectan precozmente por antecedentes familiares. Los recién nacidos son protegidos por traspaso de IgG materna, lo que explica la aparición de infecciones después de los 3 meses. Los gérmenes involucrados son bacterias capsuladas y ciertos virus de transmisión sanguínea, reflejando la importancia del rol de los anticuerpos en opsonización bacteriana y neutralización de virus. <sup>1</sup>

### **Autoinmunidad**

La presencia de enfermedades inmunológicas en pacientes con síndrome de Down se incrementa con la edad, con la aparición de fenómenos autoinmunes. Las enfermedades autoinmunes que con más frecuencia se asocian a SD son tiroiditis autoinmune y enfermedad celiaca. Sin embargo, también se han descrito diabetes mellitus tipo 1, lupus eritematoso sistémico, alopecia areata y artritis reumatoide, así como alteraciones a nivel de sistema nervioso central asociado con síndrome antifosfolípidos conocida como síndrome de Moya Moya, este es

una enfermedad rara, idiopática, que consiste en una arteriopatía estenosante y progresiva que implica la vascularización arterial cerebral colateral y provoca accidentes isquémicos transitorios y síncope entre otros signos y síntomas.<sup>14</sup>

#### Manifestaciones Clínicas de Autoinmunidad

En el caso de Enfermedad de Moya Moya las manifestaciones clínicas son muy variables, desde asintomáticas hasta accidentes isquémicos transitorios o déficits neurológicos severos como consecuencia de hemorragias o infartos cerebrales. También se han descrito cefalea, mareo, hipertensión, ceguera, síncope, corea y retraso mental.<sup>15</sup>

## **4. TRATAMIENTO**

En general el manejo de los pacientes con inmunodeficiencias primarias con o sin SD requiere un tratamiento sustitutivo crónico con inmunoglobulinas exógenas. Con el tiempo, se crearon vías de administración, presentaciones y distintos productos comerciales de gammaglobulina. Actualmente, la administración subcutánea de gammaglobulina es eficaz y ofrece varias ventajas: reduce la incidencia de efectos adversos graves, disminuye los costos en la atención médica y los pacientes pueden administrársela por sí solos en su hogar, con lo que se mejora su calidad de vida. Una serie en el Instituto Nacional de Pediatría, en donde se administró gammaglobulina por vía subcutánea (GGSC) a 21 pacientes con inmunodeficiencias primarias con buena tolerancia y efecto terapéutico adecuado.<sup>16</sup> La Gammaglobulina intravenosa no solo es utilizada en el manejo de las Inmunodeficiencias primarias, también se utiliza en el manejo de algunas vasculitis, como lo son el Síndrome de Kawasaki, generalmente a dosis de 2 gr/Kg/Dosis como dosis única.<sup>16</sup>

## **5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se ha descrito que existen alteraciones del sistema inmune como autoinmunidad e inmunodeficiencias en pacientes con síndrome de Down, en algunos estudios se ha demostrado que la edad de presentación es más frecuente entre 1-5 años, sin embargo se pueden presentar en cualquier edad, el 55% se presenta en la infancia, de las que las infecciones del aparato respiratorio son las más frecuentes, siendo derivadas estas de la IDP del paciente. En los países desarrollados la prevalencia es mayor en comparación a los países en vías de desarrollo, esto probablemente se deba a que existe un mayor número de centros de diagnóstico-tratamiento especializado y un mayor registro de los casos entre los países desarrollados.

En el Instituto Nacional de Pediatría no se han realizado hasta la fecha estudios para conocer la prevalencia de las alteraciones inmunológicas en pacientes con síndrome de Down, es por eso que este estudio pretende responder la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las enfermedades del sistema inmune más frecuentes que presentan los pacientes con SD en el instituto Nacional de Pediatría?

## **6. JUSTIFICACION**

Debido a que existen pocos estudios que demuestran cuales son las principales enfermedades del sistema inmune en pacientes con Síndrome de Down, el conocer nuestra población nos ayudará a tener más información de las alteraciones inmunológicas que presentan estos, para poder dar un tratamiento oportuno y tener una mayor sospecha de este tipo de padecimientos, así mismo poder disminuir las complicaciones que se pueden presentar.

Al ser este Hospital un centro de tercer nivel tenemos la probabilidad de tener un mayor número de pacientes referidos con SD y alteraciones del sistema inmune.

## **7. OBJETIVOS**

a) GENERAL: Describir las características de los pacientes con síndrome de Down que presentan inmunodeficiencias y/o enfermedades autoinmunes en el Instituto Nacional de Pediatría de 2006 a Marzo 2017.

### **b) ESPECIFICOS:**

- Describir las características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio en pacientes con SD e inmunodeficiencia primaria.
- Describir las características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio en pacientes con SD y autoinmunidad.

## **8. MATERIALES Y METODOS:**

### **a) Clasificación de la investigación:**

- Observacional, descriptivo y retrospectivo

### **b) Universo de estudios:**

#### **- *Criterios de Inclusión:***

- Expedientes de los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de Síndrome de Down de enero del 2006 a Marzo de 2017.
- Expedientes de pacientes de Instituto Nacional de Pediatría que cumplan criterios para el diagnóstico de enfermedad Inmunológica de 2006 a Marzo 2017.



**- Criterios de exclusión:**

- Expediente de pacientes que no cumplan con diagnóstico de Síndrome de Down.
- Pacientes con diagnóstico de SD de los cuales no se pueda tener acceso a los expedientes.

**c) Explicación de la selección de los sujetos que participaran en la investigación.**

Se revisaran los expedientes de los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Down y alteraciones del Sistema Inmune, del 1 de Enero 2006 a Marzo de 2017.

**9. VARIABLES**

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>
<b>Expediente</b>	Registro del paciente que se asigna por parte del INP como identificación del paciente	Intervalo	XXXXXX Numero consecutivo asignado
<b>Género</b>	Identidad Sexual de los seres vivos	Nominal	1 = Masculino 2 = Femenino
<b>Fecha de nacimiento</b>	Tiempo específico por el día, mes y año en que tiene lugar un suceso.	Intervalo	DD/MM/AAAA
<b>Fecha de Inicio de Sintomatología</b>	Tiempo específico por día, mes y año en que inicia la presentación clínica de la enfermedad	Intervalo	DD/MM/AAAA

<b>Fecha del diagnóstico de alteración Inmune</b>	Tiempo específico por día, mes y año en que se diagnostica la alteración Inmune.	Intervalo	DD/MM/AAAA
<b>Presencia de Anticuerpos Anticardiolipinas en suero del paciente.</b>	Tipo de anticuerpos de tipo anti fosfolípido que reconocen de forma específica los fosfolípidos que forman las membrana celulares.	Nominal	1= Presente 0= Ausente
<b>Presencia de Anticuerpos antinucleares (ANA) en suero de pacientes.</b>	Anticuerpos que tiene como blanco el núcleo celular.	Nominal	1= Presente 0= Ausente
<b>Presencia de Anticuerpos Anti citoplasma de Neutrófilos (ANCA) en suero de pacientes.</b>	Anticuerpos dirigidos contra antígenos que se encuentran presentes en el citoplasma de los granulocitos neutrófilos y monocitos.	Nominal	1= Presente 0= Ausente
<b>Presencia de Anticuerpos anti-DNA en suero de pacientes.</b>	Anticuerpos dirigidos contra el Acido desoxirribonucleico.	Nominal	1= Presente 0= Ausente
<b>Presencia de anticuerpos Anti-Tiro globulina en suero de pacientes.</b>	Anticuerpos dirigidos contra la proteína precursora de las hormonas Tiroideas.	Nominal	1= Presente 0= Ausente

<p><b>Presencia de anticoagulante Lupico en suero de pacientes.</b></p>	<p>Inmunoglobulina que se une a los fosfolípidos y proteínas asociadas a la membrana celular el cual produce la precipitación y formación de trombos.</p>	<p>Nominal</p>	<p>1= Presente (&gt;1.1) 0= Ausente (&lt; 1.09)</p>
<p><b>Presencia de anticuerpos anti-B2 glicoproteínas en suero de pacientes.</b></p>	<p>Grupo de anticuerpos anti-fosfolípidos que se dirigen principalmente contra complejos compuestos de fosfolípidos cargados negativamente y proteínas del plasma como B2-glicoproteína 1, protrombina, proteína C o proteína S, se encuentran presentes en personas con Lupus Eritematoso Sistémico y son típicos en el desarrollo secundario de un Síndrome Anti fosfolípidos.</p>	<p>Nominal</p>	<p>1= Presente 0= Ausente</p>
<p><b>Cuantificación de Inmunoglobulinas IgG en suero de pacientes.</b></p>	<p>Glicoproteína que puede encontrarse en suero y otros fluidos corporales y que son empleados por el sistema inmune para identificar y neutralizar elementos extraños como bacterias y virus.</p>	<p>Nominal</p>	<p>1=Normal 0= Deficiente</p>

<b>Cuantificación de Inmunoglobulinas IgM en suero de pacientes.</b>	Glicoproteína que puede encontrarse en suero y otros fluidos corporales y que son empleados por el sistema inmune para identificar y neutralizar elementos extraños como bacterias y virus.	Nominal	1= Normal 0= Deficiente
<b>Cuantificación de Inmunoglobulinas IgA en suero de pacientes.</b>	Glicoproteína que puede encontrarse en suero y otros fluidos corporales y que son empleados por el sistema inmune para identificar y neutralizar elementos extraños como bacterias y virus.	Nominal	1= Nominal 0= Deficiente
<b>Cuantificación de inmunoglobulina E en suero de pacientes.</b>	Glicoproteína que se puede encontrar en suero y otros fluidos corporales y está implicada en la reacción de hipersensibilidad tipo I.	Nominal	1= Normal 0= Deficiente
<b>Clasificación de subclases de IgG</b>	Deficiencia de alguna de las 4 subclases de Inmunoglobulina G. (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)	Nominal	1= Normal 0= Deficiente
<b>Deficiencia de anticuerpos específicos contra polisacáridos</b>	Déficit de anticuerpos que tienen como función atacar una bacteria o proteína en particular.	Nominal	1= Normal ( $\geq 1.3$ mcg/ml) 0= Deficiente ( $< 1.3$ mcg/ml)

<b>Diagnóstico de Inmunodeficiencia Común Variable</b>	Trastorno caracterizado por niveles bajos de Inmunoglobulinas y una mayor susceptibilidad a infecciones.	Nominal	1= Presente 0= Ausente
<b>Diagnóstico de Vasculitis</b>	Afección que involucra la inflamación de los vasos sanguíneos.	Nominal	1= Presente 0= Ausente
<b>Diagnóstico de Síndrome de Moya Moya</b>	Patología cerebrovascular caracterizada por oclusión lenta y progresiva de las arterias que conforman el polígono de Willis.	Nominal	1= Presente 0= Ausente
<b>Diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki</b>	Vasculitis aguda que afecta a vasos sanguíneos de mediano calibre.	Nominal	1= Presente 0= Ausente
<b>Diagnóstico de Inmunodeficiencia primaria</b>	Síndrome en el que existe alteración de la función de linfocitos T y B.	Nominal	1= Presente 0= Ausente
<b>Diagnóstico de Autoinmunidad</b>	Inmunidad que posee un organismo contra sus propios constituyentes antigénicos.	Nominal	1= Presente 0= Ausente
<b>Otras alteración autoinmune</b>	Desorden inmunológico en el cual el sistema inmune ataca las células del propio organismo.	Cualitativa	1=Alopecia 2= Vitíligo 3=Tiroiditis 4= Ninguna 5= Alopecia, vitíligo, tiroiditis

<b>Diagnóstico de deficiencia de subclases de inmunoglobulina G.</b>	Niveles bajos de uno o dos de los cuatro subtipos diferentes de la molécula de inmunoglobulina G (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) que condicionan a sufrir cierto tipo de infecciones.	Nominal	1= Presente 0= Ausente
<b>Diagnóstico de Síndrome Anti fosfolípidos</b>	Estado autoinmune de hipercoagulabilidad causado por anticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos de membranas celulares	Nominal	1: PRESENTE 0: AUSENTE
<b>Uso de antibiótico profiláctico</b>	Sustancia química que mata o evita el crecimiento de ciertas clases de microorganismos.	Nominal	1= SI 0= NO
<b>Uso de Gammaglobulina Humana como tratamiento.</b>	Fracción del plasma que contiene la mayoría de los anticuerpos IgG presentes en el plasma.	Nominal	1= Si 0= No
<b>Vía de administración de gammaglobulina utilizada como tratamiento en pacientes.</b>	Es la manera de incorporar un fármaco al organismo.	Cualitativa	1= Intravenosa 2= Subcutánea 3= NO USO
<b>Dosis de gammaglobulina utilizada en el tratamiento a pacientes</b>	Cantidad de gammaglobulina en gramos o miligramos que se administra de acuerdo al peso de cada persona.	Cuantitativa	0= < 1 gr/Kg/Dosis 1= 1 gr/Kg/Dosis 2= 2 gr/Kg/Dosis 3= Dosis única 4= No utilizo

<b>Frecuencia de administración de gammaglobulina</b>	Intervalo de tiempo que se elige para incorporar cierta dosis de medicamento al organismo.	Cuantitativa	1= cada 15 días 2= cada mes 3= Dosis Única 4= No uso
<b>Uso de esteroide como tratamiento utilizado en pacientes.</b>	Uso de Sustancia química orgánica de origen vegetal o animal, que ejerce un efecto en la regulación de sodio y agua en el organismo, así como a nivel de las hormonas sexuales y en el proceso inflamatorio del organismo.	Nominal	1= Si 0= No
<b>Uso de inmunosupresor en el manejo de pacientes</b>	Sustancia química que produce supresión del sistema inmunológico.	Nominal	1= Si 0= No
<b>Edad de diagnóstico de alteración Inmune</b>	Tiempo específico de días de vida de una persona en el cual sucede algún evento.	cuantitativa	1: 0-3 años 9 meses 2.: 4 años a 6 años 11 meses 3:: Mayor o igual a 7 años

## **9. ANALISIS ESTADISTICO:**

Se integrara una base de datos al programa Excel con las variables a estudiar, la información se exportara al programa SPSS V.21, con lo que se hará un análisis estadístico con graficas de barras, tablas y cuadros.



## 10. RESULTADOS

Al analizar los casos encontramos que las alteraciones inmunológicas en pacientes con SD en el Instituto Nacional de pediatría durante el periodo Enero 2006 a Septiembre 2017 tienen presentación de género equitativa; 50% se presentaron en pacientes del género masculino y el otro 50% se presentó en pacientes del sexo femenino.(Grafica 1). La edad de presentación fue en el 57.14% de los casos en pacientes menores de 4 años, seguido de un 28.57% de 4 a 6 años 11 meses y solo el 14.29% en mayores de 7 años de edad. (Grafica 2)

En nuestros pacientes estudiados la alteraciones autoinmunes se presentaron más frecuente en comparación con las Inmunodeficiencias primarias, teniendo un porcentaje de presentación de 64,29% de las Autoinmunes contra un 35.71% de IDP (Tabla 1 y Grafica 3). Así pues las vasculitis fueron las alteraciones inmunológicas que se presentaron con más frecuencia en toda la población estudiada, en las que la enfermedad de Moya Moya ocupó el primer lugar (35.7%) seguido de un 21.4% de pacientes con diagnóstico de por la enfermedad de Kawasaki. (Tabla 2 y 3)

Del 35.71% de pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencia primaria, el 40% presentó Deficiencia de subclases de IGG, otro 40% presentó Deficiencia de Anticuerpos específicos contra polisacáridos y un 20 % Inmunodeficiencia común variable. (Tabla 4)

De todos la serie estudiada, solo el 42.85% presentó algún tipo de anticuerpos específicos, los cuales fueron Anticuerpos anticardiolipinas, ANA, Anti- DNA, Anti-Tiro globulinas, Anticoagulante Lupico, Anti-B2 glicoproteína. (Tabla 5)

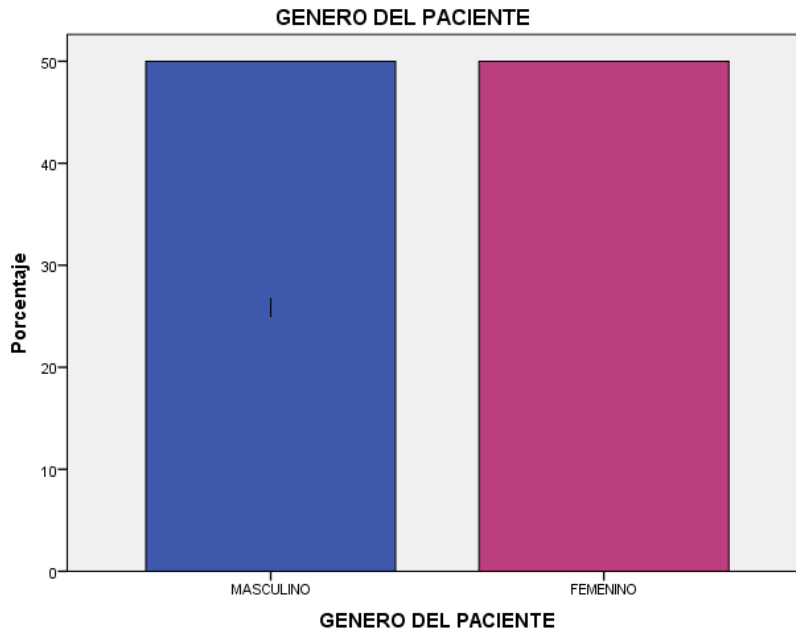
En cuanto a tratamiento que se utilizó fue diverso, el 35.71% recibió inmunoglobulina Humana, y fue administrada en pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencia primaria seguida de un 28.57 % de pacientes con alteraciones autoinmunes. (Tabla 6)

El 100% de los pacientes con IDP recibió dosis menor a 1 gr/kg/dosis, solo el 33.33% de los pacientes con autoinmunidad utilizó inmunoglobulina Humana a 2 gr/kg/dosis, seguida de 11.11% de pacientes que fueron manejados con dosis de 1gr/kg/dosis, 40% era pacientes con deficiencia de subclases de IGG, 40% pacientes con deficiencia de anticuerpos específicos contra polisacáridos y el resto pacientes con Inmunodeficiencia común variable. (Tabla 7 y Tabla 8)

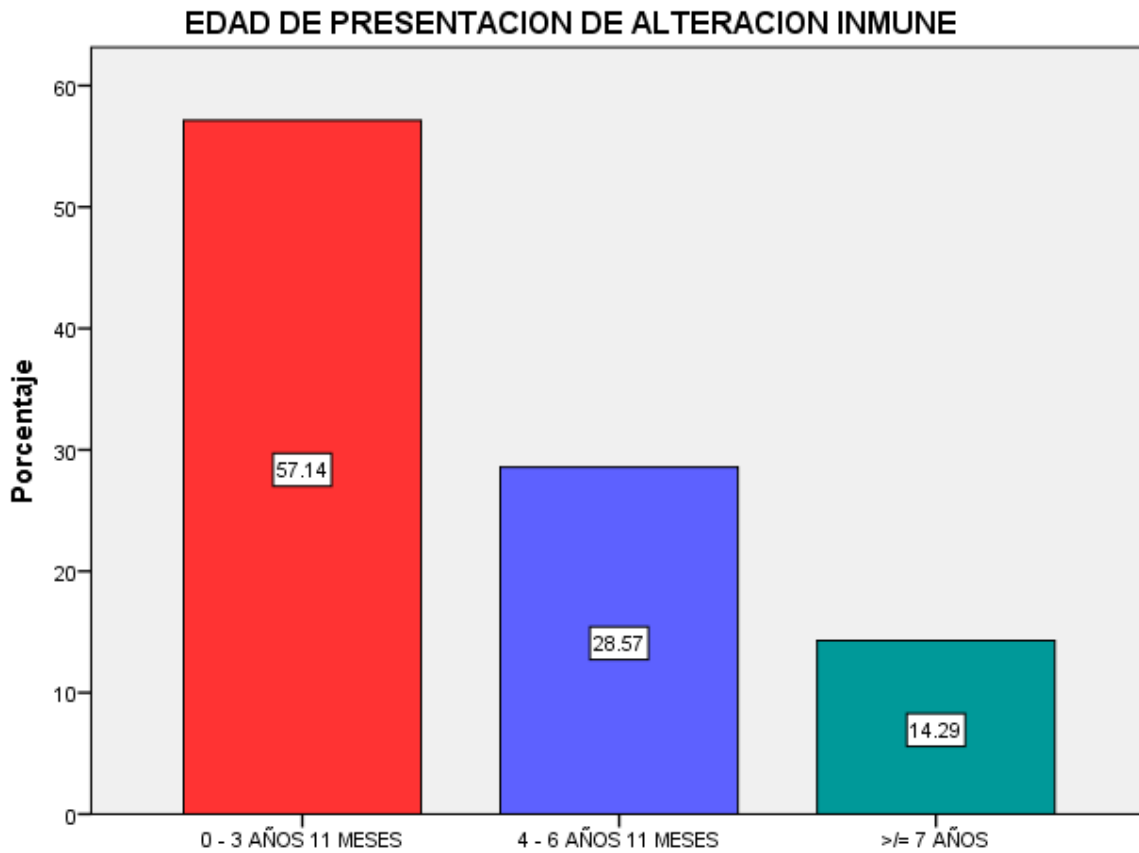
Sin embargo, el 44.45% de los niños con diagnóstico de autoinmunidad también requirieron tratamiento con gammaglobulina Humana en su manejo, el 33.33% corresponde a pacientes con enfermedad de Kawasaki, 11.11% a pacientes con Síndrome de Moya Moya (11.11%), y otro 11.11% a pacientes con SAF. (Tabla 9)

Podemos observar que de los pacientes con alteración autoinmune el 55.55% utilizó inmunosupresor dentro de su tratamiento, en general el más utilizado fue la prednisona hasta en un 30%, seguido de plaquenil y metotrexate con un 20%. (Tabla 10 y Grafica 4)

## GRAFICAS Y TABLAS DE RESULTADOS

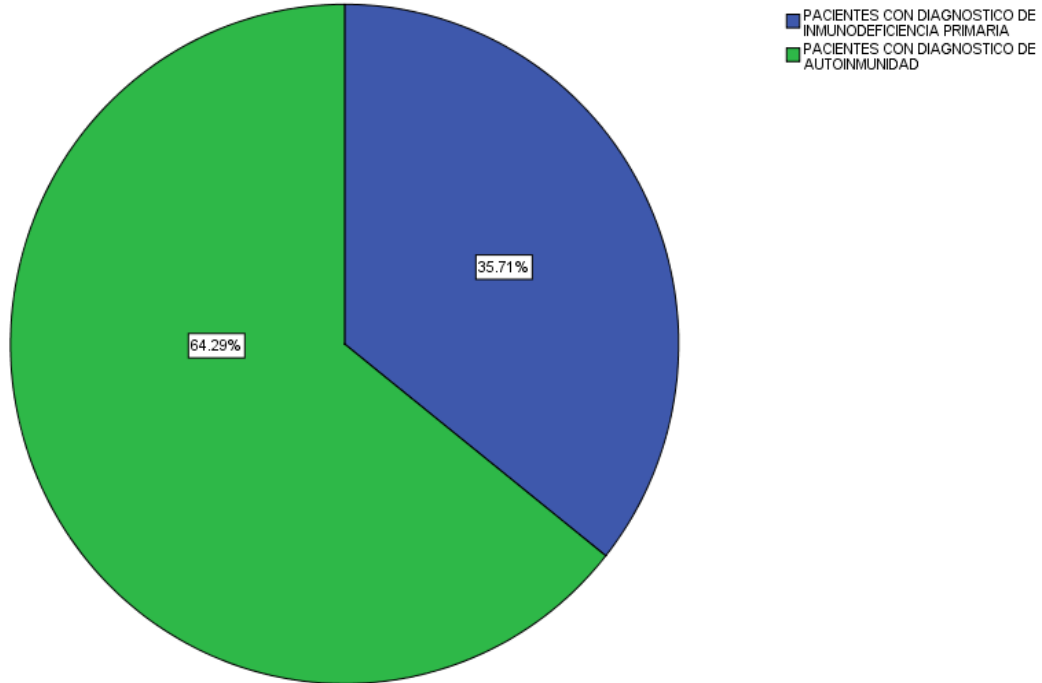


Grafica 1. Genero del paciente



**Grafica 3. Pacientes con Autoinmunidad vs Inmunodeficiencia primaria**

**PACIENTES CON ALGUN TIPO DE AUTOINMUNIDAD VS DIAGNOSTICO DE INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA**



**Tabla 1. Pacientes con alteración Autoinmune VS Inmunodeficiencias Primarias**

	Frecuencia	Porcentaje
DIAGNOSTICO DE INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA	5	35.7 %
DIAGNOSTICO DE AUTOINMUNIDAD	9	64.3 %
Total	14	100 %

**Tabla. 2. Pacientes con diagnóstico de Vasculitis**

	Frecuencia	Porcentaje
PACIENTES SIN VASCULITIS	6	42.9 %
PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE VASCULITIS	8	57.1 %
Total	14	100 %

**Tabla 3. Diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki VS Enfermedad de Moya Moya**

	Frecuencia	Porcentaje
ENFERMEDAD DE MOYA MOYA	5	35.7 %
ENFERMEDAD DE KAWASAKI	3	21.4 %
Total	8	100 %

**Tabla 4. Tipo de IDP encontradas en los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría de 2006 a Septiembre 2017**

TIPO DE INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA	Frecuencia	Porcentaje
Inmunodeficiencia Común Variable	1	20%
Deficiencia de Anticuerpos específicos contra Polisacáridos	2	40%
Deficiencia de Subclases de IGG	2	40%
<b>TOTAL</b>	<b>5</b>	<b>100%</b>

**Tabla 5. Pacientes con enfermedad autoinmune que presentaron anticuerpos específicos**

	PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE AUTOINMUNIDAD Y ANTICUERPOS ESPECIFICOS		PORCENTAJE POSITIVO %	ACUMULAD O
	NEGATIVOS	POSITIVOS		%
<b>ANTI-CARDIOLIPINAS EN SUERO</b>	8	1	7.14	7.14
<b>ANA EN SUERO</b>	8	1	7.14	14.28
<b>ANCA EN SUERO</b>	9	0	0	0
<b>Anti- DNA EN SUERO</b>	8	1	7.14	21.42
<b>Anti- TIROGLOBULINAS EN SUERO</b>	8	1	7.14	28.56
<b>Anti- COAGULANTE LUPICO EN SUERO</b>	8	1	7.14	35.7
<b>Anti- B2 GLICOPROTEINAS EN SUERO</b>	8	1	7.14	42.85
<b>Total con alteración inmunológica: 14</b>		<b>6</b>	<b>42.85</b>	<b>42.85</b>

**Tabla 6. USO DE GAMMAGLOBULINA HUMANA EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE SINDROME DE DOWN EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA DE 2006 A SEPTIEMBRE 2017**

ALTERACION INMUNOLOGICA	USO DE GAMMAGLOBULINA HUMANA		Total
	NO USARON GAMMAGLOBULINA HUMANA	SI USARON GAMMAGLOBULINA HUMANA	
	ALTERACION AUTOINMUNE	5	
INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA	0	5	5
<b>TOTAL</b>	5	9	14
<b>PORCENTAJE</b>	35.71	64.29	100

**Tabla 7. DIAGNOSTICO DE INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA Y DOSIS DE GAMMAGLOBULINA HUMANA UTILIZADA EN PACIENTES CON SINDROME DE DOWN E EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA DE 2006 A SEPTIEMBRE 2017**

ALTERACION INMUNOLOGICA	DOSIS DE GAMMAGLOBULINA UTILIZADA				Total
	< 1GR/KG/DOSIS	1 GR/KG/DOSIS	2 GR/KG/DOSIS	NO USO	
AUTOINMUNIDAD	0	1	3	5	9
INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA	5	0	0	0	5
<b>Total</b>	5	1	3	5	14

**Tabla 8. Uso de Gammaglobulina Humana en pacientes con Diagnostico de Síndrome de Down e IDP en el Instituto Nacional de Pediatría**

Tipo de IDP	Número de pacientes	Porcentaje
Deficiencia de Subclases de IGG	2	40%
Deficiencia de anticuerpos específicos contra polisacáridos	2	40%
Inmunodeficiencia común Variable	1	20%
<b>TOTAL</b>	<b>5</b>	<b>100%</b>

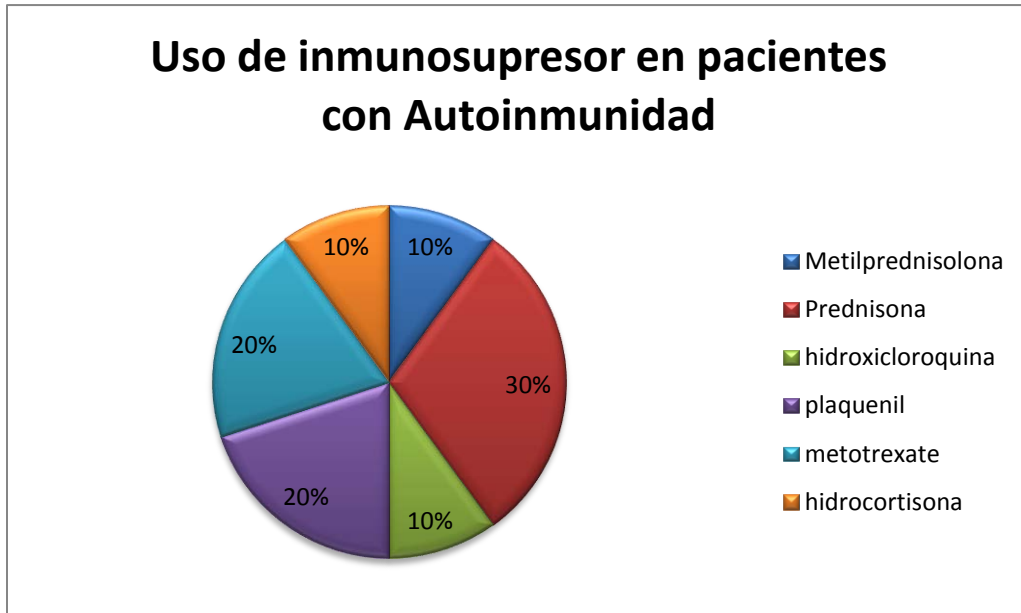
**Tabla 9. Pacientes con Diagnostico de Enfermedad Autoinmune que uso Gammaglobulina Humana**

Tipo de Autoinmunidad	No uso Gammaglobulina Humana	Si Uso Gammaglobulina Humana	Total de Pacientes que usaron Gammaglobulina Humana	Porcentaje de pacientes que usaron Gammaglobulina Humana	% Pacientes que no usaron gammaglobulina
Enfermedad de Kawasaki	0	3	3	33.33	11.11
Enfermedad de Moya Moya	4	1	1	11.11	33.33
Síndrome Anti fosfolípido	1	0	0	0	11.11
<b>TOTAL</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>44.45%</b>	<b>55.55</b>
	9		100%	100%	



Tabla 10. PACIENTES CON DIGNOSTICO DE AUTOINMUNIDAD Y USARON ALGUN TIPO DE INMUNOSUPRESOR.

	USO DE INMUNOSUPRESOR EN EL MANEJO DE PACIENTES		Total
	NO	SI	
PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE AUTOINMUNIDAD	4	5	9
PORCENTAJE	44.45 %	55.55 %	100%



Grafica 5. Porcentaje de uso de inmunosupresor en pacientes con alteración autoinmune.

## DISCUSION

Las alteraciones del sistema inmunológico abarcan tanto las inmunodeficiencias primarias como las enfermedades autoinmunes, en la serie de pacientes que revisamos encontramos ambos espectros de afección.

En la revisión de la literatura no se encuentran estudio sobre la prevalencia de la asociación entre alteraciones del sistema inmune en niños con Síndrome de Down, solamente hay series de pocos casos. En ausencia de estadísticas sobre la prevalencia de dicha asociación es difícil saber si las alteraciones del sistema inmunológico en pacientes con SD tienen una distribución por edad o sexo. En la serie analizada se muestra que los pacientes con SD del sexo masculino tienen el mismo riesgo de presentar una alteración del sistema inmunológico en comparación con el sexo femenino, y que el 57.14 % de estas alteraciones se presenta en menores de 4 años de edad.

En una serie de 33 pacientes previamente reportada se consideró la probabilidad de la presencia de inmunodeficiencia primaria en aproximadamente el 5% de estos pacientes; sin embargo a ninguno de ellos se les realizo estudios para confirmar el diagnóstico, en nuestra serie las alteraciones autoinmunes se presentaron el 64.29% de los pacientes teniendo en segundo lugar a las Inmunodeficiencias primarias con un 35.71%.<sup>11</sup>

No existe ninguna serie en la cual se reporten la presencia de anticuerpos específicos en pacientes con síndrome de Down que presenten alguna alteración autoinmune, pero van a depender del tipo de alteración o enfermedad autoinmune específica, en nuestros datos el 42.8% de los pacientes presentaron anticuerpos específicos de tipo Anticuerpos anticardiolipinas, ANA, Anti- DNA, Anti-Tiroglobulinas, Anticoagulante lupico, Anti-B2 glicoproteína. <sup>Grafica 5.</sup>

En cuanto al tratamiento de los pacientes se puede dividir en dos grandes grupos, los pacientes que tienen inmunodeficiencias primarias y los pacientes con autoinmunidad. En general los pacientes con IDP de tipo humoral la mayoría de las veces requieren de terapia sustitutiva con Gammaglobulina Humana, en el grupo de pacientes estudiados el 100% requirió manejo con Gammaglobulina intravenosa. Es importante mencionar que en los pacientes con vasculitis pueden requerir también tratamiento con inmunoglobulina humana tal como menciona Bustamante-Ogando JC y col. La gammaglobulina humana es el medicamento de primera línea en algunas vasculitis, como enfermedad de Kawasaki, y fue el tratamiento instaurado en los pacientes con este diagnóstico, en nuestra serie la enfermedad autoinmune más frecuente como ya comentamos anteriormente, fue la enfermedad de Moya Moya, en la cual el 11.11% de la población recibió manejo también con gammaglobulina.<sup>16</sup>

## **CONCLUSIONES**

Finalmente, las alteraciones en el sistema inmunológico en los pacientes con síndrome de Down son condiciones que requieren de diagnóstico y tratamientos adecuados. Tanto la autoinmunidad como las inmunodeficiencias primarias son entidades que se deben de sospechar en este grupo de pacientes, ya que existe un tratamiento que puede mejorar, el pronóstico de estos pacientes. La enfermedad de Moya – Moya fue una de las entidades más encontradas dentro del espectro de autoinmunidad y las deficiencias humorales fueron las más prevalentes, por lo que ante cuadros de infecciones frecuentes es importante hacer un estudio del sistema inmune, con niveles de anticuerpos así como detección de anticuerpos contra antígenos polisacáridos.

## BIBLIOGRAFIA

1. González Moreno CX, Solovieva Y. Efectos del juego grupal en el desarrollo psicológico de un niño con síndrome de Down. *Pensamiento Psicológico* 2017;15(1)
2. Morales, G. M. (2016). GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DEL SÍNDROME DOWN. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*, 16(1)
3. Martínez CH, Rosales FJE, Padilla SEE, Martínez ARH, Galicia LB. Conceptos básicos de las inmunodeficiencias primarias. *Revista Alergia México* 2016;63(2):180-189.
4. Frecuencia de las infecciones de las vías respiratorias inferiores en relación con la inmunidad adaptativa en niños con síndrome de Down en comparación con sus hermanos sanos. (1) Broers CJ, Gemke RJ, Weijerman ME, Kuik D, van Hoogstraten. *Acta pediátrica* 2012; 101 (8): 862-867.
5. Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clinical & Experimental Immunology* 2011;164(1):9-16
6. Gillespie KM, Dix RJ, Williams AJ, Newton R, Robinson ZF, Bingley PJ, et al. Islet autoimmunity in children with Down's syndrome. *Diabetes* 2006 Nov;55(11):3185-3188.
7. Giménez-Barcons M, Casteras A, Armengol Mdel P, Porta E, Correa PA, Marín A, et al. Autoimmune Predisposition in Down Syndrome May Result from a Partial

Central Tolerance Failure due to Insufficient Intrathymic Expression of AIRE and Peripheral Antigen. *J Immunol* 2014 Oct 15; 193 (8): 3872 - 3879.

8. Verstegen RH, Kusters MA, Gemen EF, De Vries E. Down syndrome B-lymphocyte subpopulations, intrinsic defect or decreased T-lymphocyte help. *Pediatr Res* 2010;67(5):563-569.

9. Kusters M, Verstegen R, Gemen E, De Vries E. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review *Clinical & Experimental Immunology* 2009; 156 (2): 189-193.

10. Martínez, C. H., Rosales, F. J. E., Padilla, S. E. E., Martínez, A. R. H., & Galicia, L. B. (2016). Conceptos básicos de las inmunodeficiencias primarias. *Revista Alergia México*, 63(2), 180-189

11. RETAMALES M NATALIA, MORENO A REGINA, GONZÁLEZ SM ANDREA, CERDA L JAIME, LIZAMA C MACARENA. Morbilidad y Mortalidad durante el Primer Año de Vida en Pacientes con Síndrome de Down. *Rev. chil. pediatr.*

12. Decamps-Solano GM, Vargas-Camaño ME, Castrejón-Vázquez MI, Espinosa-Pallida SE, Blancas-Galicia L, Medina-Torres EA. Registro de inmunodeficiencias primarias en un Centro Médico de Alta Especialidad en México. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas* 2013;22(1):8-10.

13. Cuadrado, E., & Barrena, M. J. (1996). Immune dysfunction in Down's syndrome: primary immune deficiency or early senescence of the immune system?. *Clinical immunology and immunopathology*, 78(3), 209-214.

14. Yañez, L., Lama, P., Rivacoba, C., Zamorano, J., & Marinovic, M. A. (2017). Inmunodeficiencias primarias en niños gravemente enfermos: a propósito de 3 casos clínicos. *Revista chilena de pediatría*, 88(1), 136-141.

15. Viqueira, E. B., Rivera, C. L., & Cifuentes, M. G. S. (2016). Enfermedad de Moya Moya. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 9(3), 228-231.

16. Bustamante-Ogando JC; Hernández- Bautista V; Gutiérrez –Hernández JA, Gammaglobulina subcutánea en inmunodeficiencias primarias: experiencia del Instituto Nacional de Pediatría y revisión de la bibliografía *Acta Pediátrica de México*, vol. 34, núm. 6, noviembre-diciembre, 2013, pp. 332-340