



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Atención Médica
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad
UMA Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Servicio de Alergia e Inmunología Clínica.

**“PREVALENCIA DE COMORBILIDADES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
INMUNODEFICIENCIA HUMORAL PRIMARIA Y SU ASOCIACIÓN CON
RETRASO EN EL DIAGNÓSTICO EN HOSPITAL DE TERCER NIVEL”**

Tesis que para obtener el grado de Especialidad en:
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

DRA. MIRYAM LIZET FLORES CRUZ

ASESORES DE TESIS

**DR. MARCO ANTONIO VENANCIO HERNÁNDEZ
DRA. MARÍA ROSARIO CANSECO RAYMUNDO**

Ciudad de México, 2018



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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la División de Educación en Salud

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Dr. Marco Antonio Venancio Hernández

Profesor Titular del Curso de Alergia e Inmunología Clínica/ Médico adscrito al
servicio de Alergia e Inmunología clínica

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Dra. Miryam Lizet Flores Cruz

Médico residente de segundo año de la especialidad de Alergia e Inmunología
Clínica. U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	5
ABSTRACT	6
INTRODUCCIÓN	7
MATERIAL Y MÉTODOS	18
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	20
CONCLUSIONES	22
REFERENCIAS	23
ANEXOS	26

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribución de edades entre géneros (Chi cuadrada).	26
Figura 2. Distribución de los diagnósticos en la población de estudios.	27
Figura 3. Asociación entre la presencia de comorbilidades y el diagnóstico tardío de inmunodeficiencias primarias (Chi cuadrada).....	27
Figura 4. Correlación de Pearson entre el tiempo en meses desde el inicio de los síntomas al diagnóstico y el número de comorbilidades.	28

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características demográficas de la población estudiada.....	26
Tabla 2. Asociación entre diagnóstico tardío y tipo de comorbilidad.....	28

RESUMEN

Título. Prevalencia de comorbilidades en pacientes pediátricos con inmunodeficiencia humoral primaria y su asociación con retraso en el diagnóstico en hospital de tercer nivel

Antecedentes. Las Inmunodeficiencias Primarias (IDP) son patologías subdiagnosticadas. Las principales complicaciones se asocian al retraso en el diagnóstico e inicio del tratamiento adecuado, que condiciona la presencia infecciones severas con secuelas irreversibles e incluso la muerte.

Objetivo. Evaluar la prevalencia de comorbilidades en niños y adolescentes con diagnóstico de inmunodeficiencia humoral primaria y su asociación con en el retraso en el diagnóstico y tratamiento, atendidos en el servicio de alergia e inmunología del CMN La Raza.

Métodos. Estudio de cohorte retrospectiva de prevalencia en 88 pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia humoral primaria de los cuales se obtuvo información sobre inicio de los síntomas, establecimiento del diagnóstico e inicio del tratamiento, el tipo y gravedad de las comorbilidades desarrolladas para establecer una asociación entre estos. Se realizó estadística descriptiva e inferencial, mediante cálculo de χ^2 y T de Student o U de Mann-Whitney para variables cuantitativas, de acuerdo a la distribución de los datos.

Resultados: Se incluyeron 64 pacientes, 22 mujeres y 42 hombres, la prevalencia de comorbilidades fue de 89.06%, no se encontró asociación entre la presencia de diagnóstico tardío y la presencia de comorbilidades.

Conclusiones: La prevalencia de comorbilidades fue mayor que reportada en la literatura mundial, es indispensable que el médico de primer contacto reconozca y refiera oportunamente al paciente con IDP para su diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: Inmunodeficiencia humoral primaria, complicaciones, retraso en el diagnóstico, retraso en el inicio del tratamiento, pediatría.

ABSTRACT

Title. Prevalence of comorbidities in pediatric patients with primary humoral immunodeficiency and its association with delayed diagnosis in a reference hospital.

Background. Primary Immunodeficiencies (PID) are frequently under diagnosed pathologies. The affectations include alterations in the functioning of the immune system to autoimmune problems and malignancy. The main complications are related to delay in diagnosis and the beginning of the therapy, as well as the presence of severe infectious symptoms with irreversible sequelae, even death.

Aim. To assess the prevalence of comorbidities in children and adolescents with PID diagnosis and its association with delayed diagnosis and treatment, seen at Allergy and Clinical Immunology service at National Medical Center La Raza.

Methods. A retrospective cohort study was done. 88 patients diagnosed with PID were included. Information on the onset of symptoms related to PID, diagnostic establishments and initiation of treatment, as well as the type and severity of comorbidities developed was obtained, in order to establish an association between these. Descriptive and inferential statistics were carried out.

Results. 64 patients were included, 22 women and 42 men. The prevalence of comorbidities was 89.06%. No association was found between the presence of delayed diagnosis and the presence of comorbidities.

Conclusions. The prevalence of comorbidities was higher than that reported in the world literature. It is essential that the first contact physician recognize and refer timely to the patient with IDP for opportune treatment.

Key Words. Primary humoral immunodeficiency, complications, delay in diagnosis, delay in starting treatment, pediatrics.

INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) están conformadas por casi 200 enfermedades de origen genético, de herencia autosómica recesiva, caracterizadas por alteraciones cuantitativas y/o funcionales de los mecanismos implicados en la respuesta inmunológica, lo que origina predisposición a infecciones, procesos autoinmunes, alergias, cáncer (particularmente hematológico) y patología auto inflamatoria como el síndrome de fiebre periódica. En dichas patologías se presentan alteraciones de una o más proteínas del sistema inmunes y no se encuentran relacionadas con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). (1–3)

Las IDP son un grupo de patologías frecuentes, con una prevalencia de hasta 1 por cada 2000 nacidos vivos. Se estima que al año nacen entre 150 a 200 niños con inmunodeficiencia primaria, mientras que, en Latinoamérica, la Asociación Latinoamérica de Inmunodeficiencia (LASID), estima un promedio de 1000 casos nuevos por año, siendo la inmunodeficiencia común variable (CVID) la más frecuente, después de la deficiencia de inmunoglobulina A (IgA), que es asintomática. Sin embargo, el desconocimiento de las mismas lleva a subdiagnóstico o retaso en el mismo, lo que ocasiona un impacto social y económico importante.(1,4) Este grupo de patologías es más prevalente en el sexo masculino por su herencia ligada al cromosoma X, y en edades pediátricas con el 55% de todos los casos. Las inmunodeficiencias primarias más frecuentes son las que afecta al sistema humoral, en específico la producción de anticuerpos.(2) Los infantes de 0 a 5 años tienen la mayor tasa de mortalidad.(5)

En cuanto a la distribución de estos padecimientos, las deficiencias de anticuerpos se presentan en el 35% de los pacientes, seguidos de los síndromes bien definidos en un 17% aproximadamente, los desórdenes fagocíticos en el 15% y las deficiencias del complemento en la misma proporción. Las inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral se presentan hasta en un 9% de la población.(5,6)

En México la CVID es una presentación frecuente, pero el diagnóstico se retrasa por la falta de sospecha por el médico tratante. El cuadro clínico está representado por sinusitis y/o neumonía en el 83% de los pacientes, infecciones gastrointestinales en el 70% y otitis media aguda en el 49%. Los pacientes pueden presentar también bronquiectasias (51%), diarrea crónica no infecciosa (44%) y pérdida de peso (70%). De igual manera, el 23% presenta complicaciones autoinmunes como anemia hemolítica, púrpura trombocitopenica autoinmune y el 30% problemas alérgicos con rinitis alérgica y asma.(7-8)

El diagnóstico temprano y el inicio de la terapia adecuada son la clave para disminuir la mortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes. El retraso en el diagnóstico y/o una terapia inadecuada dejan como consecuencia daño permanente a diferentes órganos e incluso la muerte. El retraso en el diagnóstico de las inmunodeficiencias se puede cuantificar de 2.5 a 5 años en niños y adultos, principalmente por la falta de conocimiento de la comunidad médica sobre la patología. (9)

Inmunodeficiencias primarias

La clasificación de las inmunodeficiencias primarias se realiza según el defecto inmunológico subyacente. (1) La clasificación más reciente es la propuesta por la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS, *International Union of Immunological Societies*), con nueve grupos: inmunodeficiencia T y B, inmunodeficiencias combinadas con características específicas o relacionadas con un síndrome, deficiencias predominantes de anticuerpos, enfermedades de desregulación inmune, defectos congénitos en el número o función de fagocitos, defectos en la inmunidad intrínseca e innata, trastornos auto inflamatorios, deficiencias del complemento, fenocopias de inmunodeficiencias primarias.(2)

Los signos clínicos que deben hacer pensar en una inmunodeficiencia primaria en los niños son infecciones recurrentes de vías respiratorias altas y bajas, más de 8 otitis por año en menores de 4 años y más de 4 otitis por año en niños de más de 4

años de edad, más de 2 neumonías o más de 2 sinusitis anualmente, infecciones severas con microorganismos de tipo neumococo, Haemophilus o Neisseria, un solo evento de sepsis o meningitis, infecciones recurrentes con un mismo patógeno, infecciones habituales con evolución inhabitual como diarrea infecciosa persistente, algodoncillo o candidiasis cutánea recesiva, interrupción del incremento en el peso y talla por diarrea persistente y antecedentes heredofamiliares de inmunodeficiencia primaria.(2)

El origen a partir de defectos genético de las IDP afecta tres estadios de la respuesta inmune, 1) el reconocimiento de los peligros inmunológicos, 2) la respuesta inmunológica a lo que daña y 3) la regulación de la respuesta a restaurar la homeostasis de los tejidos.(3)

Defectos genéticos en el reconocimiento del patógeno

Toda respuesta inmunológica comienza con el reconocimiento de una amenaza a la homeostasis de los tejidos. La discriminación entre lo inmunológicamente propio y no propio ocurre a través de la identificación de patrones moleculares asociados al patógeno (PAMPs), los cuales son reconocidos por receptores de reconocimiento de patrones codificados genómicamente (PRRs). Las variantes de lo PRRs contribuyen a reconocer PAMPs virales, bacterianos y fúngicos. El reconocimiento de los PAMPs por los PRRs inicia una cascada de señales que desencadena respuesta inmune específica contra patógenos específicos. La inmunodeficiencia puede ocurrir cuando un PRRs se localiza de forma subcelular o su señalización es interrumpida.(3)

Defectos genéticos en la respuesta inmune

Las IDP pueden comenzar de mutaciones genéticas que evitan una respuesta inmune efectiva, afectando el sistema inmune innato o el adaptativo. La inmunidad innata se refiere a mecanismos moleculares o celulares que responde rápida y no específicamente. El sistema inmune adaptativo se caracteriza por linfocitos que

genéticamente modifican sus receptores para el reconocimiento de diferentes epítopes y el establecimiento de memoria inmunológica a largo plazo.(3)

Dentro de los defectos de la inmunidad innata se encuentra la ausencia absoluta o relativa de neutrófilos que se manifiesta como fiebre neutropénica, estomatitis y sepsis, observada también en la neutropenia congénita severa y la neutropenia cíclica asociadas comúnmente con mutaciones del gen de la elastasa de neutrófilos. Dentro de las actividades clave de los neutrófilos esta la fagocitosis y destrucción de los patógenos fagocitados. La enfermedad granulomatosa crónica se da como resultado de mutaciones dentro de subunidades del complejo NADPH, como consecuencia el superóxido no puede ser generado por lo que la activación de los péptidos de destrucción microbiana no se lleva a cabo. (3,10)

Defectos en la inmunidad adaptativa

Entre los desórdenes de la inmunidad celular encontramos la inmunodeficiencia combinada severa. Ocurre con una frecuencia de 1 por cada 58 mil nacidos vivos en Estados Unidos. Los recién nacidos no presentan anomalías al nacimiento, sin embargo, los síntomas se desarrollan a muy temprana edad, incluyendo fallas en el tratamiento de infecciones, bronquiolitis crónica, diarrea crónica y reacciones adversas a la vacuna. La inmunodeficiencia combinada severa (SCID) representa la IDP más grave. El defecto genético específico que se presenta determina la presencia o ausencia de ciertos linajes de linfocitos y de esta manera la presentación de la enfermedad. La mutación autosómica recesiva en el gen ADA produce apoptosis y ausencia completa de linfocitos T, B y células asesinas naturales (NK, *Natural Killers*). Defectos más selectivos son observados en una variedad de SCID ligado al cromosoma X debido a la mutación en el CD132 el cual codifica para cadenas gamma que son parte de los receptores de múltiples citoquinas incluidas IL-2, IL-7, e IL-15, las cuales son de suma importancia para las acciones tempranas de los linfocitos T y la células NK pero no para los linfocitos B. La presentación clínica de estos defectos es similar, caracterizada por infecciones invasivas bacterianas, virales y por gérmenes oportunistas, falla en la acción de las

vacunas, enteropatía crónica y falla en la inmunidad durante el primer mes de vida.(3,10)

La inmunodeficiencia humoral primaria es un tipo de inmunodeficiencia primaria caracterizada por deficiencia de las células B o inmunodeficiencia de anticuerpos, cuya edad de inicio puede ser desde los 5 a 6 meses de edad. Dentro del cuadro clínico se caracteriza por la presencia de infecciones respiratorias o digestivas recurrentes por bacterias o enterovirus. La inmunodeficiencia del sistema humoral es mucho más común y está dada por falla en la producción de linfocitos B y de inmunoglobulinas. Pueden generarse defectos primarios en los linfocitos B, como en el caso de la agamaglobulinemia ligada a X la cual produce ausencia completa de linfocitos B e inmunoglobulinas, secundario a un defecto en el gen que codifica para la tirosinasa y el cual es requerido para la producción de linfocitos B.

En los neonatos es evidente cuando se detecta la ausencia de linfocitos B. Los pacientes de mayor edad presentan graves y recurrentes infecciones pulmonares, profunda hipogamaglobulinemia y ausencia de respuesta a las vacunas. El reemplazo de inmunoglobulinas es necesario durante toda su vida.(3,10,11)

Reconocimiento diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias.

La heterogeneidad clínica en la presentación de las IDP hace que el diagnóstico sea un reto, por lo que es indispensable que ante la sospecha el paciente sea referido al inmunólogo. Es necesario realizar una amplia historia clínica que incluya antecedentes familiares y sobre todo características amplias de los cuadros infecciosos incluyendo sitio, duración, microorganismo responsable y respuesta al tratamiento. Se debe poner importante atención a la respuesta a las vacunas. Realizar el abordaje diagnóstico de un paciente con IDP es complejo, es necesario contar por lo menos con estudios simples, como biometría hemática completa, perfil hepático y renal, inmunoglobulinas en suero, complemento y análisis de subtipos de linfocitos, además de descartar causas secundarias.(12)

En los niños de mayor edad la sospecha de la entidad surge de la historia de infecciones frecuentes, graves y/o atípicas. En los neonatos los estudios de laboratorio básicos pueden ser normales, la falta de madurez del sistema inmune hace difícil el reconocimiento de estas entidades, la evaluación inicial se realiza mediante pruebas inmunológicas básicas y los resultados anormales deben hacer que el médico considere necesario la valoración por el inmunólogo.(12,13)

De acuerdo con el ESID, los criterios diagnósticos dividen a los pacientes dentro de tres categorías, definitivo, probable y posible. Los pacientes con un diagnóstico definitivo tienen más del 98% de probabilidad, estos son identificados mediante la detección de mutaciones genéticas tras la sospecha clínica. Se cuenta también con un grupo de criterios clínicos para sospecha diagnóstica de cada una de las patologías específicas que se encuentran dentro de las IDP, los cuales son válidos solo para pacientes sin diagnóstico genético.

Los pacientes con un diagnóstico probable son aquellos con todas las características clínicas y de laboratorio de un desorden en particular, pero no se ha documentado anormalidad en algún gen. Los pacientes con un diagnóstico posible son aquellos que tienen alguna pero no todas las características clínicas y de laboratorio de un desorden en particular, pero no se ha documentado anormalidad en algún gen.(14,15)

Tratamiento de las inmunodeficiencias primarias.

El tratamiento de la IDP depende del tipo, gravedad y manifestaciones clínicas. La IDP más común, la deficiencia específica de IgA, que afecta a 1 de cada 700 individuos, es asintomática, se identifica de forma incidental y no requiere tratamiento. El esfuerzo terapéutico está encaminado a resolver el papel de las células, moléculas y órganos del sistema inmune afectados, tratando de llevar a un funcionamiento normal de la respuesta inmunológica. Lo más importante en el enfoque terapéutico es lograr la detección temprana de las diferentes presentaciones clínicas para mejorar la supervivencia y la morbilidad.

Los recién nacidos con sospecha de IDP deben ser aislados en un ambiente que evite la exposición a agentes infecciosos. Se recomienda el uso de antimicrobianos de forma profiláctica, como antibiótico, antimicóticos y ocasionalmente antivirales, para prevenir infecciones. La elección del agente debe ser guía por la sensibilidad microbiológica previa. El trasplante de medula ósea durante los primeros 3 meses de vida o de forma temprana mejora importantemente la supervivencia y ahorra costos en los tratamientos, en el caso de que el paciente sea candidato.

Cuando los antibióticos no pueden prevenir por si solos la infección, es necesario el uso de terapia de reemplazo con inmunoglobulinas, sobre todo en pacientes con deficiencia de anticuerpos o disfunción de estos. Las inmunoglobulinas pueden ser administradas de forma intravenosa o subcutánea, dependiendo de las comorbilidades y la preferencia del paciente. (16)

El trasplante de células madre hematopoyéticas permanece como el tratamiento definitivo de todos los tipos de inmunodeficiencia combinada severa (SCID) y como una opción de tratamiento para la mayoría de las IDP monogénicas que se presentan en los niños. El uso de drogas inmunosupresoras llega a ser requerido en el tratamiento de complicaciones de CVID como la neumonía linfocítica infiltrativa, la enfermedad granulomatosa y las citopenias autoinmunes. (10,16)

La vacunación en pacientes con IDP debe ser cuidadosamente evaluada. Las vacunas inactivas son seguras en la mayoría de los pacientes con IDP, pero no son efectivas con deficiencias humorales y celulares, las vacunas de gérmenes atenuados deben evitar en las formas severas de IDP.(17)

Comorbilidades en pacientes con inmunodeficiencia primaria.

Debido al carácter genético y en ocasiones hereditario de las IDP, el inicio de la enfermedad se puede presentar desde el nacimiento o en la infancia temprana afectando a todos los individuos con dichos defectos sin importar el género o la edad. Los pacientes con IDP sufren una gran variedad de complicaciones y comorbilidades, infecciosas y no infecciosas.

Las complicaciones infecciosas son más comunes debido a la susceptibilidad aumentada a infecciones secundario a los defectos inmunológicos que caracteriza a las IDP. Involucran múltiples órganos como el tracto respiratorio, gastrointestinal, sistema nervioso central y piel.(18)

Las no infecciosas incluyen neoplasias, alergias, y manifestaciones inflamatorias o autoinmunes. En ocasiones estas manifestaciones no infecciosas pueden ser la primera manifestación del problema inmunodeficiente de base.(18)

Alteraciones del aparato respiratorio

Hasta el 58% de los pacientes presentan infecciones bacterias recurrentes de las vías aéreas superiores y el oído, tales como sinusitis, otitis y en menor proporción complicaciones alérgicas como rinitis.(7,19)

Una alta proporción de los pacientes con diagnóstico de IDP experimentan al menos un episodio de neumonía previo al establecimiento del diagnóstico, mientras que los pacientes con las secuelas pulmonares más severas refieren haber presentado hasta 10 episodios de neumonía previo al establecimiento del diagnóstico. Las infecciones respiratorias son las responsables de muchos de los síntomas crónicos que presentan estos pacientes, de reducción en la calidad de vida, uso frecuente de antibióticos, hospitalizaciones y anormalidades anatómicas de los pulmones, siendo esta última una de las principales causas de muerte.(19)

Las infecciones respiratorias recurrentes producidas por bacterias son complicaciones importantes que se presentan en los pacientes con IDP, aun en aquellos que se encuentran llevando un tratamiento adecuado. Las principales infecciones respiratorias del tracto inferior se asociación con la presencia de bacterias encapsuladas como *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Saphylococcus sp.*(7,19)

Otras complicaciones incluyen tos crónica, bronquiectasias, bronquiectasias infectadas, bronquiolitis obliterante y asma; mientras que dentro de los hallazgos tomográficos encontramos engrosamiento peribronquial, atrapamiento de aire, reducción del volumen pulmonar, atelectasias, bronquiolitis folicular, nódulos parenquimatosos y anomalía en vidrio despolido.(7,19)

Alteraciones del aparato gastrointestinal

Los pacientes con inmunodeficiencias pueden presentar episodios crónicos de diarrea principalmente asociadas a patógenos como *Giardia lamblia*, *Salmonella* y *Campilobacter*. Otras manifestaciones gastrointestinales incluyen síndrome de malabsorción, enfermedad inflamatoria del intestino grueso, hiperplasia de nódulos linfáticos, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, hepatitis, hepatomegalia y esplenomegalia. (7,9)

Alteraciones del sistema nervioso central

Los pacientes con IDP presentan un riesgo alto de presentar infecciones a nivel de sistema nervioso central como meningitis bacterianas, sobre todo cuando se desconoce el diagnóstico de IDP y el paciente no se encuentra con una terapia adecuada.(7,9)

Complicaciones autoinmunes

Los pacientes con IDP pueden mostrar trastornos autoinmunes como primera manifestación de dicha inmunodeficiencia primaria. Dentro de estas patologías se puede encontrar la presencia de alteraciones hematológicas como púrpura trombocitopénica autoinmune y anemia hemolítica autoinmune. Se pueden presentar también alteraciones autoinmunes del tejido conectivo como por ejemplo tiroiditis, vitíligo, artritis, vasculitis y fibrosis pulmonar idiopática.(7)

Enfermedades neoplásicas

Dentro de las complicaciones desarrolladas por los pacientes con IDP se encuentra las neoplasias, principalmente aquellas asociadas con el sistema inmune. Podemos

mencionar la metaplasia mieloide con infiltración de hígado y riñón, el linfoma cutáneo de células T .(7)

Otras complicaciones infecciosas

Las infecciones recurrentes y severas son la principal manifestación de las IDP, y estas a su vez están asociadas con la presencia de complicaciones y secuelas crónicas. Los cuadros infecciosos de los pacientes con IDP abarcan todos los aparatos y sistemas, como se mencionó previamente las infecciones pulmonares son las principales, sin embargo, existen otros cuadros infecciosos que pueden presentar los pacientes como la artritis séptica, osteomielitis, mastoiditis, celulitis y abscesos profundos.(9)

Retraso en el diagnóstico de IDP y su asociación con las comorbilidades

El diagnóstico temprano y el inicio de la terapia adecuada son la clave para disminuir la mortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes al disminuir el desarrollo de complicaciones. El retraso en el diagnóstico, considerando como tal cuando la demora es ≥ 2.5 años y/o una terapia inadecuada dejan como consecuencia daño permanente a diferentes órganos, pobre calidad de vida e incluso la muerte.

El retraso en el diagnóstico se considera como la duración entre la edad de inicio del primer episodio y la edad del diagnóstico y en las inmunodeficiencias se puede cuantificar de 2.5 a 5 años en niños y adultos respectivamente, siendo mayor en países en vías de desarrollo con un promedio de 6.7 años, principalmente por la falta de conocimiento de la comunidad médica sobre la patología. Existe una asociación directa entre la morbilidad de los pacientes y el retraso en el diagnóstico. (9,20)

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo de patologías cuyo desconocimiento en general, su cuadro clínico para poder sospechar y establecer el diagnóstico e iniciar el tratamiento de forma oportuna propicia subdiagnóstico,

retraso en el mismo lo que favorece la presencia de comorbilidades y complicaciones. (1-4)

Los pacientes con IDP sufren un gran deterioro que condiciona la aparición un de gran número de patologías como infecciones frecuentes, recurrentes, severas y por gérmenes oportunistas, así como enfermedades autoinmunes y malignidad. (1-4)

Se ha reportado en la literatura que hasta el 80% de los pacientes con inmunodeficiencia primaria, principalmente inmunodeficiencia común variable e agamaglobulinemia ligada a X, presentan comorbilidades, y que su severidad guarda una correlación negativa con la edad de diagnóstico y positiva con el tiempo de retraso en el diagnóstico e inicio en el tratamiento, por lo que es de suma importancia que el médico a cualquier nivel reconozca estas patologías para un diagnóstico oportuno que ayude a disminuir la presencia de comorbilidades y complicaciones.(7,19)

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de una cohorte, en el cual se incluyeron a 64 pacientes derechohabientes del IMSS, de 2 a 18 años, de sexo masculino o femenino, con diagnóstico de inmunodeficiencia humoral primaria, realizado mediante los criterios de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID), atendidos en el servicio de Alergia e Inmunología del Centro Médico Nacional La Raza durante octubre y noviembre de 2018, donde se evaluó la prevalencia de comorbilidades, así como la asociación entre el retraso en el diagnóstico, considerando como tal a un periodo ≥ 30 meses, y el inicio del tratamiento, así como con la presencia de comorbilidades.

Se realizó la búsqueda de la información de cada paciente, tomando en cuenta el registro de visitas de los pacientes a aplicación mensual de gammaglobulina intravenosa, a través del expediente clínico de cada paciente y se capturó en el formato de recolección de datos (Anexo 1), posteriormente se construyó la base de datos en el software SPSS V21, utilizando estadística descriptiva para describir frecuencias y proporciones de las variables cualitativas, con intervalos de confianza de 95%. La normalidad de los datos se estableció mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. El análisis descriptivo se realizó utilizando media y desviación estándar para variables cuantitativas con distribución normal, y mediana y mínimos y máximos para distribución libre.

Se realizó un análisis, mediante la prueba de Chi cuadrada (χ^2) o test de Fisher para las variables cualitativas según corresponda, con intervalos de confianza de 95% (IC 95%). Para las variables cuantitativas, se utilizó la prueba de t de student para las variables con distribución normal y U de Mann-Whitney para distribución libre. Se considera significancia estadística con un valor de $p \leq 0.05$, así como correlación de Pearson para determinar la relación de las variables cuantitativas continuas.

RESULTADOS

Se incluyeron 64 pacientes, 22 (34.4 %) mujeres y 42 (65.6 %) hombres. La edad promedio fue de 8.98 (\pm 4.65) años, en mujeres de 8.95 (\pm 5.09) y en hombres 9 (\pm 4.51) años (Figura 1). El índice de masa corporal (IMC) fue de 18.31 (11.56-32.18) kg/m², 16.38 (11.56-32.18) en mujeres y 18.58 (11.79-27.57) kg/m² en hombres (Tabla 1). La prevalencia de comorbilidades en la población estudiada fue del 89.06%.

El diagnóstico más frecuente fue la deficiencia de anticuerpos antipolisacárido (Figura 2). No se encontró asociación entre el diagnóstico y la presencia de comorbilidades ($p = 0.192$).

El tiempo entre el inicio de los síntomas y la conclusión del diagnóstico fue de 30 (1-192) meses. De acuerdo a Aghamohammadi et al, se estableció como diagnóstico tardío aquel llevado a cabo después de 30 meses (9). No se encontró una asociación entre el diagnóstico tardío y la presencia de comorbilidades (Figura 3).

Las comorbilidades de los pacientes incluidos fueron divididas de acuerdo a su etiología en pulmonares, gastrointestinales, reumáticas, hematooncológicas, neuropsiquiátricas y alérgicas. Se buscó una posible asociación entre el tipo de comorbilidad y la existencia de diagnóstico tardío. No se encontró ningún tipo de asociación entre las variables expuestas, es decir, entre algún tipo de comorbilidad con la presencia de retraso en su diagnóstico (Tabla 2).

Se realizó una correlación de Pearson entre el número de meses desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico con el número de comorbilidades presentes en los pacientes. Se obtuvo una pobre correlación con una $r = 0.089$ con una $p = 0.489$ (Figura 4).

DISCUSIÓN

El presente estudio demuestra la coexistencia de comorbilidades asociadas a IDP ya descritas en poblaciones similares con una prevalencia del 89.06%, siendo mayor a la reportada en la literatura mundial. Cabe resaltar que la distribución entre el sexo de los pacientes fue homogénea y no hubo diferencias significativas en cuanto a las comorbilidades detectadas por grupos etarios.

Las comorbilidades que más prevalecieron en la población de estudio fueron las de etiología pulmonar (45.3%), alérgica (43.8%) y gastrointestinales (28.1%), mismas que concuerdan con lo reportado en la literatura, de gran relevancia, al asociarse con el desarrollo de patología pulmonar crónica en la edad adulta. (21)

El establecimiento oportuno del tratamiento adecuado en los pacientes con alguna inmunodeficiencia humoral es determinante en la aparición y severidad de comorbilidades de tipo infeccioso, sobre todo a nivel pulmonar, por lo que el reconocimiento y referencia de estos pacientes al nivel de atención correspondiente es fundamental. (22)

Las principales IDP detectadas en la población estudiada fueron:

1. Deficiencia de anticuerpos antipolisacárido (29, 46.4%). Misma que propicia que el paciente sea susceptible a infecciones pulmonares recurrentes y graves con bacterias encapsuladas, por lo que un diagnóstico adecuado ayuda a identificar a aquellos que pueden beneficiarse de la terapia de reemplazo de inmunoglobulina. (22)
2. Deficiencia de subclases de IgG (14, 22.4%). Con respecto a ésta, es importante resaltar que las concentraciones desequilibradas de subclases de IgG particulares pueden condicionar varios estados de enfermedad. La deficiencia de IgG1 más común es el resultado de una deficiencia

generalizada de anticuerpos. La deficiencia de IgG2 se asocia con infecciones virales y bacterianas recurrentes. La deficiencia de IgG3 se observa en infecciones virales del tracto urinario; la deficiencia de IgG2 e IgG3 predispone a infecciones recurrentes del tracto respiratorio y la deficiencia de IgG4 se diagnostica en enfermedades bronquiales y pulmonares crónicas. (23)

3. Inmunodeficiencia común variable (10, 16%). Ésta es la IDP humoral sintomática más común en adultos, con repercusiones respiratorias que le confieren una elevada mortalidad como lo es la enfermedad pulmonar intersticial difusa, lo cual refleja la importancia de su identificación y abordaje terapéutico correcto y oportuno. (21, 25)

El lapso promedio entre el inicio de los síntomas y la conclusión del diagnóstico fue de 30 meses, siendo el mínimo de 1 mes y el máximo de 192 meses, tomando en cuenta que se ha considerado como retraso en el diagnóstico a un periodo ≥ 30 meses, es posible inferir que en la población estudiada existió una demora considerable en el diagnóstico.

El paciente con el lapso máximo de retraso en el diagnóstico y por ende, del inicio del tratamiento fue también el de mayor edad dentro de la población estudiada (18 años), sin tener significancia estadística. No se encontró asociación entre el tipo de comorbilidad y la presencia de retraso en el diagnóstico de la IDP, con lo cual no podemos establecer un grado significativo de dependencia entre estas variables. Las principales limitaciones del estudio fueron el carácter retrospectivo del mismo, la muestra relativamente pequeña y la elevada prevalencia de comorbilidades en la población estudiada, mismos que puede representar un sesgo.

CONCLUSIONES

La prevalencia de comorbilidades en pacientes con inmunodeficiencias primarias fue más elevada en la población de estudio que la reportada en la literatura mundial. Es necesaria la difusión y el conocimiento de estas entidades, puesto que implican el desarrollo de comorbilidades que impactan negativamente en la calidad de vida de estos pacientes. Es necesaria la realización de estudios prospectivos de seguimiento de estos pacientes para conocer con mayor precisión las implicaciones de dichas comorbilidades y su evolución.

REFERENCIAS

1. García J, Luis S-D, Luis D. Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. *Protoc diagnosticos en Pediatr.* 2013;(1):81–92.
2. Hernández-Martínez C, Espinosa-Rosales F, Elva S, Hernández-Martínez AR, Blancas-Galicia L. Conceptos básicos de las inmunodeficiencias primarias. *Rev Alerg México.* 2016;63(2):180–9.
3. Shields AM, Patel SY. The primary immunodeficiency disorders. *Med (United Kingdom)* [Internet]. Elsevier Ltd; 2017;45(10):597–604.
4. Berrón-Ruíz L, López-Herrera G, Ávalos-Martínez CE, Valenzuela-Ponce C, Ramírez-SanJuan E, Santoyo-Sánchez G, et al. Variations of B cell subpopulations in peripheral blood of healthy Mexican population according to age: Relevance for diagnosis of primary immunodeficiencies. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. SEICAP; 2016;44(6):571–9.
5. Mohammadzadeh I, Moazzami B, Ghaffari J, Aghamohammadi A, Rezaei N. Primary immunodeficiency diseases in Northern Iran. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. SEICAP; 2017;45(3):244–50.
6. Rubin Z, Pappalardo A, Schwartz A, Antoon JW. Prevalence and Outcomes of Primary Immunodeficiency in Hospitalized Children in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. Elsevier Inc; 2018;1–7.
7. Ramírez-Vargas N, Arablin-Oropeza SE, Mojica-Martínez D, Yamazaki-Nakashimada MA, De la Luz García-Cruz M, Terán-Juárez LM, et al. Clinical and immunological features of common variable immunodeficiency in Mexican patients. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42(3):235–40.
8. Urzúa A. Calidad de vida relacionada con la salud: Elementos conceptuales. *Rev Med Chil.* 2010;138(3):358–65.
9. Aghamohammadi A, Bahrami A, Mamishi S, Mohammadi B, Abolhassani H, Parvaneh N, et al. Impact of delayed diagnosis in children with primary antibody deficiencies. *J Microbiol Immunol Infect.* Elsevier Taiwan LLC; 2011;44(3):229–34.
10. Walkovich K, Connelly JA. Primary immunodeficiency in the neonate: Early

- diagnosis and management. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016;21(1):35–43.
11. Cereser L, Girometti R, d'Angelo P, De Carli M, De Pellegrin A, Zuiani C. Humoral primary immunodeficiency diseases: clinical overview and chest high-resolution computed tomography (HRCT) features in the adult population. *Clin Radiol* [Internet]. The Royal College of Radiologists; 2017;72(7):534–42.
 12. Reust CE. Evaluation of Primary Immunodeficiency Disease in Children. *Am Fam Physician* [Internet]. 2013;87(11):773–8.
 13. González-Gil T, Mendoza-Soto A, Alonso-Lloret F, Castro-Murga R, Pose-Becerra C, Martín-Arribas MC. Versión española del cuestionario de calidad de vida para niños y adolescentes con cardiopatías (PedsQL™). *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(3):249–57.
 14. Bernardi R, Defey D. Guía clínica para la psicoterapia. *Rev Psiquiatr*. 2004;68(2):99–146.
 15. ESID. ESID Registry – Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID. 2016;
 16. Etzioni A, Sorensen R. Diagnóstico temprano y tratamiento adecuado de los pacientes con inmunodeficiencia primaria. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2012;69(2):149–50.
 17. Bonilla FA. Update: Vaccines in primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2018;141(2):474–81.
 18. Bazregari S, Azizi G, Tavakol M, Asgardoon MH, Kiaee F, Tavakolinia N, et al. Evaluation of infectious and non-infectious complications in patients with primary immunodeficiency. *Cent Eur J Immunol*. 2017;42(4):336–41.
 19. Costa-Carvalho BT, Wandalsen GF, Pulici G, Aranda CS, Solé D. Pulmonary complications in patients with antibody deficiency. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011;39(3):128–32.
 20. Veramendi-Espinoza LE, Zafra-Tanaka JH, Pérez-Casquino GA, Córdova-Calderón WO. Diagnostic Delay of Primary Immunodeficiencies at a Tertiary Care Hospital in Peru- Brief Report. *J Clin Immunol. Journal of Clinical Immunology*; 2017;37(4):383–7.

21. Schussler, E., Beasley, M. B., & Maglione, P. J. (2016). Lung Disease in Primary Antibody Deficiencies. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 4(6), 1039-1052.
22. Sánchez-Ramón, J. de Gracia, A.M. García Alonso, J, Et al, Multicenter Study for the Evaluation of the Antibody Response against Salmonella Typhi Vi Vaccination (EMPATHY) for the Diagnosis of Anti-Polysaccharide Antibody Production Deficiency in Patients with Primary Immunodeficiency, *Clinical Immunology* (2016).
23. Patel, N. C. (2018). Individualized immunoglobulin treatment in pediatric patients with primary humoral immunodeficiency disease. *Pediatric Allergy and Immunology*, 29(6), 583–588.
24. Pasternak, G., Lewandowicz-Uszyńska, A., & Pentoś, K. (2018). Analysis of differences between total IgG and sum of the IgG subclasses in children with suspected immunodeficiency - indication of determinants. *BMC immunology*, 19(1), 22.
25. Vivas-Rosales IJ, Hernández-Ojeda M, O'Farrill-Romanillos PM, Herrera-Sánchez DA, Maciel-Fierro AE, Núñez-Enríquez JC. Severidad de bronquiectasias en pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable. *Rev Alerg Mex.* 2018;65(3):162-169

ANEXOS

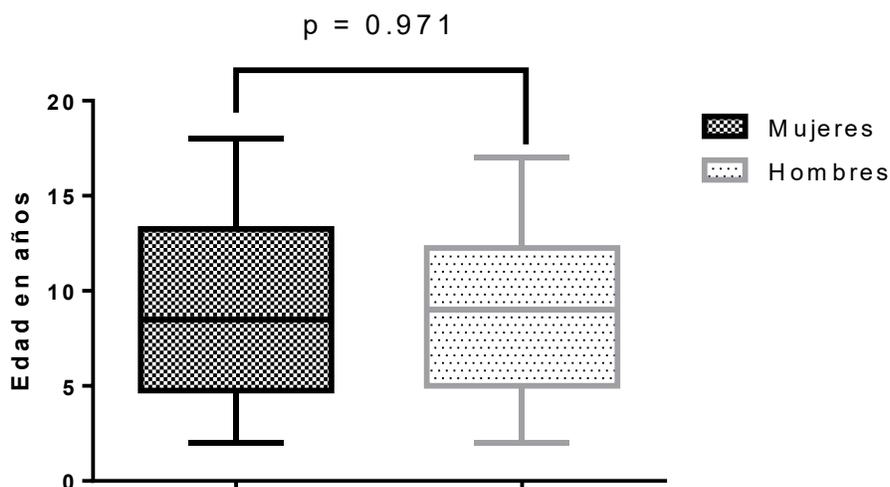


Figura 1. Distribución de edades entre géneros (Chi cuadrada).

No se encuentran
elementos de tabla

de ilustraciones.	General	Mujeres	Hombres	p
Población	64 (100)	22 (34.4)	42 (65.6)	-
Edad (años)	8.98 (\pm 4.65)	8.95 (\pm 5.09)	9 (\pm 4.51)	0.971 *
IMC (kg/m²)	18.31 (11.56-	16.38 (11.56-	18.58 (11.79-	0.191 ¥
Tiempo entre el inicio de síntomas y el diagnóstico (meses)	32.18)	32.18)	27.57)	
	30 (1-192)	30 (1-192)	31.5 (3-144)	0.921 ¥

n (%); media (\pm DE); mediana (min-max); *: Chi Cuadrada; ¥: U de Mann-Whitney.

Tabla 1. Características demográficas de la población estudiada.



Figura 2. Distribución de los diagnósticos en la población de estudios.

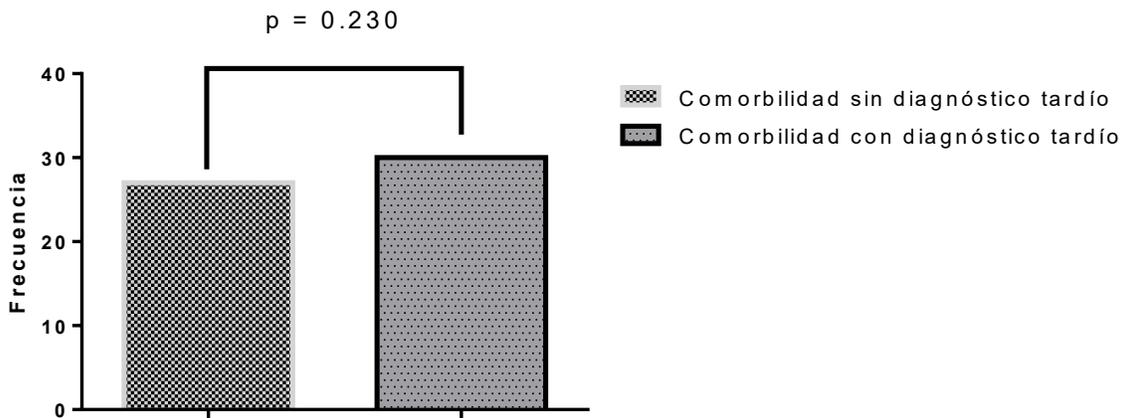


Figura 3. Asociación entre la presencia de comorbilidades y el diagnóstico tardío de inmunodeficiencias primarias (Chi cuadrada).

Comorbilidad	p
Pulmonar	0.802*
Gastrointestinal	0.578*
Reumática	0.999*
Hematooncológica	0.999*
Psiquiátrica	0.391*
Alérgicas	0.614*

* Chi cuadrada

Tabla 2. Asociación entre diagnóstico tardío y tipo de comorbilidad.

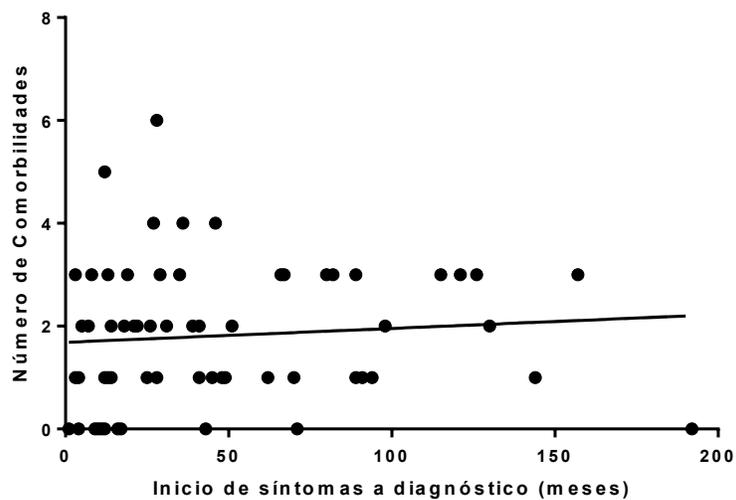


Figura 4. Correlación de Pearson entre el tiempo en meses desde el inicio de los síntomas al diagnóstico y el número de comorbilidades.

Prevalencia de comorbilidades en pacientes pediátricos con inmunodeficiencia humoral primaria y su asociación con retraso en el diagnóstico e inicio del tratamiento, en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Centro Médico Nacional La Raza

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: _____
Expediente _____

Diagnóstico: _____
Edad _____

Diagnóstico molecular: _____

Fecha Nacimiento (dd/mm/aaaa) _____

Sexo H _____ M _____

Edad (años) _____ Número de Hijo _____

Consanguinidad SI _____ NO _____

Caso Familiar SI _____ NO _____

Fecha de visita (dd/mm/aaaa) _____

Fecha Inicio de síntomas (dd/mm/aaaa) _____

Fecha de diagnóstico (dd/mm/aaaa) _____

Peso (kg) _____ Talla(cm) _____

Tratamiento: *apego (Excelente, bueno, malo)

Medicamento _____

Dosis/Intervalo _____

Fecha Inicio _____

Fecha de terminación _____

Efectos adversos SI _____ NO _____

Cambios SI _____ NO _____

Motivo de terminación _____

Trasplante SI _____ NO _____

Fecha _____ MO _____

Cordón _____ SCT _____ Relacionado _____ No

Relacionado _____

LABORATORIO fecha _____:

Estudio	
Hb	IgG
Hto	IgA
Leucocitos	IgM
Eritrocitos	IgE
Linfocitos	CD3
Neutrófilos	CD4
Eosinófilos	CD8
Basófilos	CD19
Plaquetas	CD16 /56
Monocitos	IgG1
	IgG2
	IgG3
	IgG4

Pulmonares	
Gastrointestinales	
Hemato-oncológicas	
Autoinmunidad	
Otros	