



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TÍTULO
**MANEJO CON INMUNOGLOBULINA HUMANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
DIAGNOSTICO DE SÍNDROME DE DOWN CON ANTECEDENTE DE INFECCIONES
GRAVE Y/O RECURRENTES, EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE
TERCER NIVEL.**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALIDAD EN
ALERGIA E INMUNOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA
Dra. María Lucia Valderrama Matallana
Médico Residente de Alergia e InmunologíaPediátrica

TUTOR DE TESIS
Dra. Selma Cecilia Scheffler Mendoza
Médico Adscrito del Servicio de Inmunología

CIUDAD DE MÉXICO 2022



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.

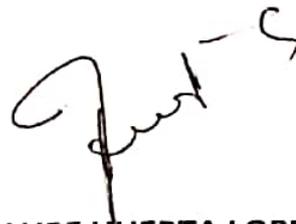
**MANEJO CON INMUNOGLOBULINA HUMANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
DIAGNOSTICO DE SÍNDROME DE DOWN CON ANTECEDENTE DE INFECCIONES GRAVE
Y/O RECURRENTES, EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL.**



DR. JOSE NICOLAS RENES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



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



DR. JOSE GUADALUPE HUERTA LOPEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE SUBESPECIALIDAD DE
ALERGIA E INMUNOLOGÍA PEDIÁTRICA



DRA. SELMA CECILIA SCHEFFLER MENDOZA
TUTOR DE TESIS

INDICE

	Página
1. Título	1
2. Autores	1
3. Marco teórico y antecedentes	1
4. Planteamiento del problema	8
5. Pregunta de investigación	9
6. Justificación	9
7. Objetivos	9
8. Hipótesis	10
9. Materiales y Métodos	10
10. Definiciones operacionales	14
11. Tamaño de la muestra	15
12. Análisis estadístico	15
13. Consideraciones éticas	15
14. Factibilidad	15
15. Limitaciones	15
16. Resultados	16
17. Discusión	20
18. Conclusiones	23
19. Bibliografía	24

1. Título

Manejo con inmunoglobulina humana en pacientes pediátricos con diagnóstico de Síndrome de Down con antecedente de infecciones graves y/o recurrentes, experiencia de un hospital pediátrico de tercer nivel.

2. Autores

María Lucía Valderrama Matallana¹, Selma Cecilia Scheffler Mendoza², Karla Adney Flores Arizmendi³.

1. Residente de Inmunología y Alergias Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría. Universidad Nacional Autónoma de México.
2. Médico Adscrito, Servicio de Inmunología Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría. Universidad Nacional Autónoma de México.
3. Jefe de Servicio, Clínica de Atención Integral de Síndrome de Down. Instituto Nacional de Pediatría.

3. Marco Teórico y Antecedentes

El síndrome de Down (SD) es la cromosomopatía, trisomía 21, más común a nivel mundial, se estima que esta trisomía tiene una relación directamente proporcional al crecimiento de la población, por lo tanto su prevalencia ha aumentado así como la sobrevivencia de los pacientes con SD (1), se estima que en Estados Unidos la prevalencia del Síndrome de Down incrementó un 30% entre los años 1979 – 2003, lo cual puede ser como lo describió Shin y colaboradores, al aumento de la edad materna y a la mejoría de técnicas para la corrección de los defectos cardíacos congénitos a través de los años (2).

Se han descrito diferentes defectos tanto anatómicos como fisiológicos en pacientes con trisomía 21, como compromiso cognitivo, cardiopatías, malformaciones craneo faciales, de predominio otorrinolaringológicas, y gastrointestinales, trastornos musculoesqueléticos, y hematológicos, enfermedades mieloproliferativas, entre otras (1). También fenómenos autoinmunes, como tiroiditis, enfermedad celíaca, y diabetes Tipo 1 se han identificado con una mayor frecuencia en pacientes con Síndrome de Down (3)(4). Por otro lado, las infecciones también tienen una mayor frecuencia en las

personas con SD, siendo estas unas de las principales causas de ingresos hospitalarios en este grupo de pacientes (5) (6), dentro de los cuadros infecciosos más comunes se encuentran las infecciones respiratorias, siendo la neumonía y otitis media aguda una de las más frecuentes en los pacientes pediátricos (7). Hilton y colaboradores describieron que en el 54% de los pacientes que se internan con diagnóstico de SD es por infecciones respiratorias bajas, siendo la neumonía la primera causa de ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátrica en este grupo de pacientes, y que a diferencia de los pacientes sin antecedentes patológicos los internamientos de los pacientes son más extensos, prácticamente doblando los días de estancia hospitalaria (5).

Dado el alto índice de infecciones y la mayor frecuencia de autoinmunidad en los pacientes con Síndrome de Down, Burgio y colaboradores desde el final de los años 70 iniciaron el estudio del sistema inmunológico en este grupo de población (8), ya que por sí solas las alteraciones anatómicas que estos niños presentan no siempre pueden explicar la recurrencia y la severidad de los cuadros clínicos infecciosos, desde entonces se han descrito diferentes alteraciones inmunológicas, llegando a ser el SD la patología genética hasta el momento con una mayor asociación a defectos del sistema inmune (9). Dado a la alta prevalencia de infecciones respiratorias en estos pacientes se había atribuido que un defecto de inmunidad humoral era la causa de la predisposición a las infecciones, sin embargo se han descrito diferentes alteraciones en el sistema inmunológico en estos pacientes (10).

Defecto de la inmunidad Innata

Uno de los primeros defectos inmunológicos descritos en los pacientes con SD fue una alteración de la quimiotaxis de los neutrófilos (11), desde este hallazgo surgieron diferentes hipótesis para poder explicar este fenómeno, inicialmente al descubrir que la integrina Beta-2 (CD18), se encontraba codificada en el cromosoma 21 se estipuló que esta podía ser la causa de dicho defecto, sin embargo no se logró demostrar este hallazgo (12), hasta el momento no se ha demostrado un defecto en la fagocitosis o oxidación (13).

Por otro lado, se ha descrito sobre una posible alteración de las células Natural Killer en estos pacientes, sin embargo los diferentes estudios realizados presentan una discrepancia, dado que algunos autores han descrito que estos se encuentran disminuidos en los pacientes con SD, mientras que otros han encontrado que estos se encuentran elevados, aun no se ha llegado a un consenso de cual es la verdadera causa del defecto cuantitativo en los niños con Síndrome de Down(7) (14).

Defecto de la Inmunidad Adaptativa

Diferentes autores han descrito que tanto los linfocitos T como B se encuentran disminuidos, debajo del percentil 10 para la edad, aproximadamente en el 90% de los pacientes pediátricos con Síndrome de Down, y debajo del percentil 5 para la edad aproximadamente en el 60% de los pacientes con SD, y que estos niveles pueden llegar a normalizarse o acercarse a los valores de la población general una vez alcanzan la edad adulta (15)(16). En este grupo de pacientes se ha descrito una expansión de células T anormal en la infancia, lo cual se debe a que estos pacientes tienen un timo pequeño y también se ha descrito diferencias histológicas respecto a la población general, presentando como resultado una disminución de células T vírgenes y así una linfopenia de células T y niveles bajos de círculos de escisión de receptor de células T (TRECs) (17). Por otro lado, aún se desconoce la causa exacta de la linfopenia de células B, dado que se no ha documentado una alteración en el proceso de maduración de dichas células en la médula ósea, por lo que esto pueda ser generado por una disminución en la interacción de los linfocitos T ayudadores con los linfocitos B, una alteración intrínseca de los linfocitos B, dado que la distribución de dichas células es similar a la de algunos pacientes con inmunodeficiencia común variable, ya que las células con marcadores CD 21^{elevadas}, CD 23 +, CD 27+ se encuentran disminuidas en pacientes con SD, lo cual sugiere una pobre maduración periférica de los linfocitos B (16).

No en todos los pacientes con Síndrome de Down se ha descrito niveles bajos de inmunoglobulinas, Loh y colaboradores describieron un grupo de 26 pacientes de los cuales 18 de estos, el 69% de la muestra tenían antecedente de infecciones recurrentes, se le tomaron niveles de inmunoglobulinas y subclases

de IgG a todos los pacientes, donde no se identificaron pacientes con deficiencia de IgG, IgM, solo uno con deficiencia de IgA, pero si en el 56% de los pacientes se identificó una deficiencia selectiva de IgG4, no se reportaron deficiencias de las otras subclases (18). Por otro lado, un estudio realizado en población adulto estos identificaron una predominancia en deficiencia de subclases de IgG2 y IgG4, y unos niveles elevados de IgG1 (19).

Por otro lado, Carsetti y colaboradores, identificaron un grupo de 19 niños, una predominancia de deficiencia de IgM, y que a pesar que los otros isotipos de inmunoglobulinas se encontraron en niveles adecuados, encontraron una deficiencia de células B de memoria respecto a valores obtenidos de niños sanos, también se describió una deficiencia de células B específicas respuesta a vacunas, así como otros autores lo han demostrado(20).

Respuesta en la Vacunación

A pesar que en la mayoría de los pacientes con Síndrome de Down cuentan con niveles de IgG dentro de parámetros para la edad, se ha encontrado que esto pacientes tienen una respuesta vacunal deficiente ya sea, por el compromiso de una activación aberrante de los linfocitos B a antígenos que estimulan una respuesta tanto T independiente (respuesta a antígenos polisacáridos) como T dependiente (respuesta antígenos proteicos), inicialmente Costa - Carvalho y Col. (21). encontraron que en estos pacientes la respuesta a la vacuna del neumococo fue menor respecto a controles sanos, posteriormente otros grupos describieron valores bajos de anticuerpos posterior a la aplicación de diferentes vacunas como como Polio, Pertussis Acelular (22), influenza, hepatitis B (23)(24) todos los estudios presentaron un reporte en común; un desarrollo de títulos bajos frente al neo-antígeno; una de las causas de esta pobre respuesta a las vacunas proteicas puede ser explicada a la alteración de las células B de memoria que algunos autores han descrito en estos pacientes, ya que si este proceso que estas subren hipermutación y posterior cambio de isotipo de las inmunoglobulinas la respuesta a vacunas no se dará de una manera correcta (20).

Dado a todos los defectos del sistema inmunológico ya descritos previamente por múltiples autores, se puede concluir que los niños con Síndrome de Down presentan un defecto intrínseco del sistema inmunológico, por lo cual se puede considerar como un error innato de la inmunidad, además asociado a otras causas que presentan este grupo poblacional como el envejecimiento prematuro y la deficiencia de zinc, favorece a que se perpetúe un sistema inmunológico débil en estos pacientes (7).

Inmunoglobulina como tratamiento en errores innatos de la inmunidad y Trastornos de Disregulación inmune

La Agammaglobulina desde que Bruton en el año 1952 la describió como una terapia exitosa en un paciente con Agammaglobulinemia ligada al X con infecciones graves recurrentes por neumococo, se convirtió el tratamiento de elección para los errores innatos de la inmunidad, especialmente en aquellos con alteración en la inmunidad humoral (25), con el objetivo de normalizar las concentraciones de IgG y tener el efecto clínico de disminuir la frecuencia y gravedad de los procesos infecciosos (26).

Al administrar la inmunoglobulina a dosis sustitutivas, se proporciona anticuerpos como moléculas manométricas policlonales, poliespecíficas con un perfil fisiológico de subclases (IgG1-4) con actividad biológica completa de sus regiones fracción de unión al antígeno y Fc fracción cristalizable, para permitir la unión con el antígeno, neutralización de toxinas, opsonización, facilitación de fagocitosis, activación de inmunorreceptores en neutrófilos y macrófagos, y activación del complemento. El tratamiento de reemplazo tiene como objetivo normalizar las concentraciones séricas de IgG y clínico de disminuir la frecuencia y gravedad de los procesos infecciosos. Esta se puede administrar de manera intravenosa o subcutánea cuando se quiere tener un efecto sustitutivo, y la dosis consiste en dosis de 400-600 mg/ kg por vía intravenosa cada 3 a 4 semanas o 100-150 mg/kg por vía subcutánea por semana, incluso de 200-300 mg/kg cada 2 semanas, no existe una diferencia significativa entre su efectividad o seguridad según la vía que se decida su aplicación (27).

Por otro lado, aunque la inmunoglobulina humana es el tratamiento de primera línea para gran parte de los errores innatos de la inmunidad (Ver tabla 1), cada vez se ha prescrito para diferentes patologías (Ver tabla 2) de disregulación inmune como trastornos autoinmunes y autoinflamatorios, en estos últimos aun sin bases solidas que respalden su administración, pero gracias a los conocimientos básicos de la inmunología se conoce que la administración de la gammaglobulina humana en dosis elevadas genera un efecto regulador en diferentes receptores y células del sistema inmune (27).

Tabla 1 . Indicaciones y niveles de evidencia de la administración de Inmunoglobulina humana en pacientes con errores innatos de la inmunidad

Inmunodeficiencias primarias			
Afección Condición clínica	Nivel de evidencia	Fuerza de la recomendación	Recomendación
Agammaglobulinemia	B	1	Primera línea
Inmunodeficiencia común variable	B	1	Primera línea
Síndrome de hiper-IgM	C	1	Primera línea
Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia	C	2	Individualizar
Deficiencia específica de anticuerpos	C	2	Individualizar
Deficiencia selectiva de IgA			Condicionada
Deficiencia selectiva de subclases de IgG	C	2	Condicionada
Síndrome linfoproliferativo con hipogammaglobulinemia	B	1	Primera línea
Inmunodeficiencia combinada grave	B	1	Primera línea
Síndrome de hiper IgE autosómico dominante y autosómico recesivo	B	1	Primera línea
Síndrome Wiskott-Aldrich	B	1	Primera línea
Defectos de la vía NFkB	B	2	Individualizar
Síndrome WHIM	B	1	Primera línea

Tabla Tomada de: Espinosa Rosales FJ, Bergés García A, Coronado Zarco IA, Dávila Gutiérrez G, Faugier Fuentes E, García Campos JA, et al. Consenso Mexicano para la prescripción de inmunoglobulina G como tratamiento de reemplazo e inmunomodulación. Acta Pediátrica México. 2018;39(2):134

Tabla 2. Indicaciones y niveles de evidencia de la administración de Inmunoglobulina humana en pacientes con patologías diferentes a errores innatos de la inmunidad

Afección Condición clínica	Nivel de evidencia	Fuerza de la recomendación	Recomendación
Misceláneas			
Sepsis (pediatría-adultos)	A	1	Individualizar
Choque tóxico	C	2	Individualizar
Colitis por <i>C. difficile</i>	C	2	Individualizar
Aplasia pura de serie roja por Parvovirus B 19	C	2	Individualizar
Enfermedad de Kawasaki	A	1	primera línea
Inmunodeficiencias secundarias			
Mieloma múltiple	A	2	Condicionada
Leucemia linfocítica crónica	A	1	Condicionada
Enfermedades con pérdida de proteínas	D	2	Individualizar
Hipogammaglobulinemia por antiepilépticos	D	1	Condicionada
Hipogammaglobulinemia por rituximab	C	1	Individualizar
Infección por VIH en niños	A	2	Individualizar
Enfermedades autoinmunitarias			
Púrpura trombocitopénica autoinmunitaria	A	1	Primera línea
Púrpura postransfusional	C	2	Individualizar
Neutropenia autoinmunitaria	D	2	No
Anemia hemolítica autoinmunitaria	D	2	Individualizar
Síndrome de Evans	D	2	Individualizar
Polimiositis-dermatomiositis	B	1	Individualizar
Miositis por cuerpos de inclusión	C	2	No
Hemofilia adquirida	C	2	Individualizar
Hemofagocitosis	D	2	Individualizar
Enfermedades neurológicas			
Síndrome de Guillain-Barré	A	1	Primera línea
Polineuropatía crónica inflamatoria desmielinizante	A	1	Primera línea
Neuropatía multifocal motora	A	1	Primera línea
Neuropatía periférica	D	2	Individualizar
Neuropatía desmielinizante paraproteínica	C	1	Individualizar
Encefalomielitis aguda diseminada	D	2	Segunda línea
Neuromielitis óptica	D	2	Segunda línea
Síndrome opsoclono-mioclono o encefalopatía mio-clónica infantil	D	2	Individualizar
Síndrome de persona rígida	B	1	Primera línea
Encefalitis límbica autoinmunitaria	C	2	Primera línea.
Miastenia grave	A	1	Primera línea
Síndrome miasténico Lambert-Eaton	B	2	Individualizar
Síndromes epilépticos y epilepsia infantil intratable	D	2	Individualizar
Esclerosis múltiple	C	2	Segunda línea
Esclerosis múltiple en mujer embarazada	C	2	Primera línea
Enfermedades autoinmunitarias en pediatría			
Artritis idiopática juvenil	C	2	Individualizar
Lupus eritematoso sistémico	C	2	Condicionada
Síndrome antifosfolípido catastrófico	C	2	Individualizar
Dermatomiositis	C	2	Condicionada
Vasculitis sistémicas	C	2	Individualizar
Síndrome de activación de macrófagos	C	2	Individualizar

Tabla Tomada de: Espinosa Rosales FJ, Bergés García A, Coronado Zarco IA, Dávila Gutiérrez G, Faugier Fuentes E, García Campos JA, et al. Consenso Mexicano para la prescripción de inmunoglobulina G como tratamiento de reemplazo e inmunomodulación. Acta Pediátrica México. 2018;39(2):134

Aunque no en todos los pacientes con Síndrome de Down se tenga identificado un defecto puntual que explique un error innato de la inmunidad, como ya se ha descrito antes si tienen una mayor predisposición al desarrollo de infecciones y si se ha identificado una alteración tanto cuantitativa como cualitativa del sistema inmunológico de estos pacientes (28), sin embargo dentro de la literatura revisada no se encontró una estrategia o una propuesta para evitar el desarrollo de infecciones siendo esto de las principales causas de morbimortalidad en estos paciente, o una estrategia de un manejo concomitante para la disregulación inmunológica en estos pacientes, recordando que no solo presentan una susceptibilidad a infecciones sino que tiene un mayor riesgo de desarrollo de enfermedades autoinmunes y malignidad.

4. Planteamiento del Problema

La trisomía 21, es una de las cromosomopatías con una alta frecuencia de recién nacidos vivos, la Organización Mundial de la Salud, por sus siglas en ingles OMS, estima que la incidencia de esta cromosomopatía varia entre 1.000 a 1.100 habitantes, los pacientes con este síndrome son propensos a presentar procesos infecciosos, siendo estos en ocasiones graves y mortales, esto se debe a que el sistema inmunológico de esta población no tiene un adecuado funcionamiento, por lo se algunos autores han considerado que los pacientes con síndrome de Down, especialmente aquellos que ha padecen infecciones recurrentes o graves, deben de manejarse como pacientes inmunocomprometidos, entre uno de los manejos que se han propuesto, es la administración de gammaglobulina la cual ha demostrado la disminución de probabilidad del desarrollo de infecciones en pacientes inmunocomprometidos, como los pacientes con Síndrome de Down , sin embargo por la poca evidencia que se tiene de la gammaglobulina como alternativa terapéutica en este grupo poblacional, se ha limitado la administración de este medicamento en los pacientes con Síndrome Down.

5. Pregunta de Investigación

¿La administración de inmunoglobulina humana sustitutiva disminuye la frecuencia de las infecciones recurrentes y/o graves en los pacientes con Síndrome de Down?.

6. Justificación

A pesar de que se conoce que los pacientes con Síndrome de Down presentan una desregulación del sistema inmunológico, lo cual los hace susceptibles al desarrollo de infecciones recurrentes y/o graves, se ha descrito poco sobre terapias alternas en estos pacientes que puedan favorecer la respuesta inmune ante dichos procesos infecciosos. Es importante describir la experiencia que se cuenta en Instituto Nacional de Pediatría (INP) con los pacientes con Síndrome de Down que reciben inmunoglobulina sustitutiva y el efecto de esta en cuanto la frecuencia de las infecciones recurrentes y/o graves, para así proponer a la comunidad médica una terapia alternativa para el control y prevención de infecciones en los pacientes con Síndrome de Down, lo cual favorece la calidad de vida y sobrevida de estos.

7. Objetivos

Objetivo General:

Describir la frecuencia y severidad de las infecciones en los pacientes con Síndrome de Down quienes han presentado previamente infecciones recurrentes y/o graves posterior al inicio de la inmunoglobulina humana como terapia sustitutiva.

Objetivos Específicos:

- Describir la frecuencia de las infecciones previo la administración de inmunoglobulina sustitutiva en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Down
- Describir la frecuencia de las infecciones posterior a la administración de inmunoglobulina sustitutiva en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Down.

- Describir la frecuencia de las hospitalizaciones previo a la administración de inmunoglobulina sustitutiva en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Down.
- Describir la frecuencia de las hospitalizaciones posterior a la administración de inmunoglobulina sustitutiva en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Down.
- Describir la severidad de las infecciones previo a la administración de inmunoglobulina sustitutiva en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Down.
- Describir la severidad de las infecciones posterior a la administración de inmunoglobulina sustitutiva en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Down.

8. Hipótesis

Los pacientes con Síndrome de Down tienen una menor frecuencia y severidad de infecciones posterior al inicio de la terapia sustitutiva con inmunoglobulina humana.

9. Materiales y Métodos

Clasificación de la Investigación

Estudio analítico, retrospectivo, longitudinal.

a. Población de Estudio

Todos los expedientes de los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Down que asisten al Instituto Nacional de Pediatría a aplicación de gammaglobulina en el servicio de Inmunoterapia de Corta Estancia.

Criterios de Inclusión

- Edad menor de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Down.
- Antecedente de infección grave y/o recurrentes.

- Pacientes que reciban inmunoglobulina (intravenosa o subcutánea) en el servicio de inmunoterapia de corta estancia.

Criterios de Exclusión

- Información clínica incompleta en el expediente médico.

Criterios de Eliminación

- Pacientes que recibieron medicamentos adicionales que pueden afectar la respuesta inmunológica.

b. Selección de los sujetos que participaran en la investigación

Se realiza una búsqueda en los expedientes del Instituto Nacional de Pediatría a todos los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Down con antecedente de infección grave y/o recurrente a quienes se les administró gammaglobulina humana, desde enero de 2.011 hasta Enero de 2.021, se revisarán las evoluciones de estos pacientes a lo largo del tiempo. Se seleccionarán de estos casos, los pacientes que cumplan los criterios de inclusión.

c. Variables

Variable	Definición	Tipo de Variable	Nivel Operativo	Medida de Resumen	Fuente de Variable
Edad	Tiempo en años desde la fecha de nacimiento hasta el procedimiento.	Cuantitativa Continua	Valores en años desde 0- 17.	Mediana RIQ	Historia Clínica
Sexo	Características fenotípicas que definen el género.	Cualitativa Nominal	0=Femenino 1=Masculino	Proporción (%)	Historia Clínica
Tipo de trisomía	Defecto puntual genético identificado como causa de la trisomía en el cromosoma 21	Cualitativa Nominal	1= Libre 2=Translocación 3=Mosaicismo	Proporción (%)	Historia Clínica

Error innato de la inmunidad	Detección puntual de error innato de la inmunidad diagnosticado antes y/o después del inicio de la gammaglobulina	Cualitativa Nominal	1= Inmunodeficiencia combinada. 2= Deficiencia de anticuerpos. 3= Asociadas a síndromes. 4= Disregulación inmune. 5= Defectos en la fagocitosis. 6=Defectos en la inmunidad innata. 7=Desordenes autoinflamatorios. 8=Deficiencia del complemento. 9=Falla medular. 10=Fenocopias de EII.	Proporción (%)	Historia Clínica
Desnutrición	Presencia asociada de desnutrición diagnosticado por el servicio de gastroenterología pediátrica	Cualitativo Dictómico	0=No 1=Si	Proporción (%)	Historia Clínica
Cardiopatía congénita	Presencia de alteración funcional o estructural del corazón desde el nacimiento diagnosticado cardiología pediátrica	Cualitativa Dicotómica	0=No 1=Si	Proporción (%)	Historia Clínica
Hipertensión Pulmonar	Aumento de la presión media de la arteria pulmonar (PAPm) \geq 25mmHg en el ecocardiograma	Cualitativa Dicotómica	0=No 1=Si	Proporción (%)	Historia Clínica
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Presencia asociada de reflujo gastroesofágico diagnosticado gastroenterología pediátrica	Cualitativa Dicotómica	0= No 1= Si	Proporción (%)	Historia Clínica
Alteraciones craneofaciales congénitas	Defectos de nacimiento de la cara o de la cabeza presentes desde el nacimiento	Cualitativa Dicotómica	0= No 1= Si	Proporción (%)	Historia Clínica

Infecciones previo inicio de gammaglobulina	Valor cuantitativo de las infecciones previas a la administración de gammaglobulina	Cuantitativa Discreta	Números enteros	Mediana RIQ	Historia Clínica
Hospitalizaciones previo inicio de gammaglobulina	Valor cuantitativo de las hospitalizaciones previo inicio de la aplicación de gammaglobulina	Cuantitativa Discreta	Números enteros	Mediana RIQ	Historia Clínica
Clases de infecciones	Área anatómica donde se desarrollo proceso infeccioso	Cualitativa Continua	1= Otitis media aguda. 2= Neumonía. 3= Gastroenteritis. 4= Sepsis. 5= Otros.	Proporción (%)	Historia Clínica
Linfocitos	Valor cuantitativo de Linfocitos totales en biometría hemática	Cuantitativa Continua	Células por microlitro	Mediana RIQ	Historia Clínica
Niveles de gammaglobulina	Valor cuantitativo de las inmunoglobulinas en sangre	Cuantitativa Continua	Valor en mg/dl	Mediana RIQ	Historia Clínica
Subpoblaciones de linfocitos	Determinación y cuantificación de subpoblaciones de linfocitos T, B y células natural killer en sangre periférica por citometría de flujo.	Cuantitativa Continua	Valor en 10 ⁶ /ml	Mediana RIQ	Historia Clínica
Dosis de gammaglobulina	Valor de la dosis total aplicada de gammaglobulina en un intervalo de 21-28 días	Cuantitativa Continua	Valor en mg/kg/mes	Mediana RIQ	Historia Clínica
Frecuencia administración de gammaglobulina	Intervalo de tiempo en días entre la aplicación de la siguiente dosis de gammaglobulina respecto la ultima aplicación	Cuantitativa Discreta	Valor números enteros	Mediana RIQ	Historia Clínica
Vía de administración de gammaglobulina	Vía de aplicación de la gammaglobulina	Cualitativa Nominal	0= Intravenosa 1=Subcutánea	Proporción (%)	Historia Clínica
Tiempo de administración de	Tiempo en meses de administración	Cuantitativa Discreta	Números enteros	Mediana RIQ	Historia Clínica

gammaglobulina	gammaglobulina desde la primera dosis hasta enero 2021.				
Infecciones posterior inicio de gammaglobulina	Valor cuantitativo de el numero de las infecciones posterior al inicio de la aplicación de gammaglobulina	Cuantitativa Discreta	Números enteros	Mediana RIQ	Historia Clínica
Hospitalizaciones Posterior inicio de gammaglobulina	Valor cuantitativo de el número hospitalizaciones posteriores del inicio de la aplicación de gammaglobulina	Cuantitativa Discreta	Números enteros	Mediana RIQ	Historia Clínica
Muerte	Fallecimiento del paciente por causas infecciosas	Cualitativa Dicotómica	0=No 1=Si	Proporción (%)	Historia Clínica
Causa de Muerte	Etiología del fallecimiento del paciente	Cualitativa Continua	1= Infecciones 2= Cirugías 3= Cardíacas 4= Otras	Proporción (%)	Historia Clínica

10. Definiciones operacionales

1. Infecciones a repetición: 6 o más cuadros de rinofaringitis al año y/o 4 o más otitis media aguda al año y/o 2 o más sinusitis al año y/o 2 o más neumonías al año.

2. Inmunodeficiencia humoral:

- Respuesta deficiente a polisacáridos.
- Agammaglobulinemia. Niveles de IgG menor a 200mg/dL en menores de 12 meses o menores a 500mg/dL en mayores de 12 meses y niveles de linfocitos B menores al 2%
- Inmunodeficiencia Común variable. Deficiencia de IgG mas deficiencia de IgA y/o IgM.
- Deficiencia selectiva de IgA: niveles de 0.07g/l o menos con niveles de IgM o IgG normales.
- Hipogammaglobulina transitoria de la infancia: Niveles de IgG menor a 2DE por debajo de la media para la edad con o sin disminución de IgA y / o IgM en niños mayores de 6 meses de edad.

11. Tamaño de la muestra

Es un muestreo por conveniencia de los expedientes del Instituto Nacional de Pediatría desde enero de 2011 hasta enero 2021.

12. Análisis Estadístico

Se harán estadísticas descriptivas, las variables cuantitativas se analizarán mediante frecuencia, medidas de tendencia central y dispersión según la distribución. Las Variables cualitativas se representarán en proporciones. Para verificar la normalidad del conjunto de datos se utilizará la prueba de Shapiro Wilk. Para las muestras pareadas no independientes con distribución paramétrica se utilizará la prueba de T de Student para muestras pareadas, y para las muestras con distribución no paramétrica se utilizara la prueba de Wilcoxon . Se determina el punto de corte para significancia estadística $p < 0.05$. El análisis estadístico se realizará mediante el software SPSS 26 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

13. Consideraciones Éticas

El estudio, al tratarse de un estudio retrospectivo, analítico, longitudinal no supuso un riesgo para los pacientes. Se obtuvo información a través de los expedientes de los pacientes con el propósito de recabar los datos necesarios para el análisis estadístico, sin exponer la identidad de los pacientes al realizar tal acción.

Los investigadores de este estudio, no tienen conflicto de interés que manifestar.

14. Factibilidad

Este es un trabajo factible de bajo riesgo y habrá colaboración entre la Clínica de Atención integral de Síndrome de Down y el servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría

15. Limitaciones

Dentro de las limitaciones del estudio es que se revisaran expedientes de pacientes que acude a un tercer nivel de atención y pudieran no ser

representativos de la población en general. Otra limitación es que la información no este completa en los expedientes.

16. Resultados

De los expedientes revisados 15 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, de los cuales 10 (66.6%) de sexo masculino. El promedio de la edad en el momento de inicio de la gammaglobulina fue de 48.2 meses (rango 9- 132 meses). En cuanto el tipo de trisomía 10 (66.6%) pacientes se les identificó trisomía libre, 4 (2.6%) se les identificó translocación y solo un paciente no tenía datos del tipo de trisomía.

En cuanto el estado nutricional 12 (80%) de los pacientes presentaban algún grado de desnutrición. 13 (86.6%) se les presentaban diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Se encontró que 13 (86.6%) de los pacientes tenían cardiopatía, de estos 13 pacientes 10 presentaban asociado hipertensión pulmonar y 7 se les realizó corrección del defecto cardíaco de manera quirúrgica o vía percutánea, a la mayoría se les realizó la corrección antes de iniciar la terapia con gammaglobulina, solo 1 presentó cierre espontáneo.

De los 15 pacientes del estudio 8 (53.3%) tienen diagnóstico de error innato de la inmunidad asociado, todos con un defecto humoral, 6 con una respuesta inadecuada a polisacáridos, uno con una deficiencia selectiva de IgG2, y uno con hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia. En la tabla 1 se describe los niveles inmunoglobulina de los pacientes previo inicio de la gammaglobulina.

Tabla 1. Niveles de inmunoglobulinas en sangre previo inicio de gammaglobulina.

Paciente	Edad (años)	Niveles de IgG (mg/dl)	Valor normal para la edad	Niveles de IgM (mg/dl)	Valor normal para la edad	Niveles de IgA (mg/dl)	Valor normal para la edad
1	3.6	559	441-1135	64	47-200	99	22-159
2	10	490	608-1572	26.6	52-242	76.6	45-236
3	8.2	1870	633-1280	49.8	48-2017	274	45-236
4	1.2	421	345-1213	23.6	43-173	24	14-106
5	1.5	690	345-1213	65.9	43-173	100	14-106
6	2	995	215-704	42.9	48-168	64.2	14-123
7	1.5	588	345-1213	67.2	43-173	81.1	14-106
8	1	1430	345-1213	168	43-173	61.9	14-123
9	6.2	1230	633 - 1280	79.7	48-207	241	33-202
10	3	863	441-1135	44.8	47-200	50.5	22-159
11	3	979	441-1135	126	47-200	420	22-159
12	0.8	482	217-904	40.9	34-126	38.8	11-90
13	1.4	617	345-1213	50.9	43-173	39.2	14-106
14	1.4	504	345-1213	60	43-173	40	14-106
15	7	1870	633-1280	49.8	48-207	274	33-202

El valor promedio en mg/kg/dosis de la dosis de gammaglobulina mensual fue de 593 (rango 355 - 1000) y la vía de aplicación más común fue la vía subcutánea, en 14 pacientes, de los cuales reciben la gammaglobulina con un intervalo de tiempo de 15 días, solo un paciente la recibe vía intravenosa al cual recibe el medicamento con un intervalo de tiempo de 30 días.

Las características infecciosas previas al inicio de la gammaglobulina la neumonía es la de mayor frecuencia ya que todos los pacientes presentaron dicho proceso infeccioso previo inicio del medicamento, seguida otras causas, gastroenteritis, infección diseminada, otitis media aguda (Tabla 2). En cuanto el número de infecciones previo al inicio de gammaglobulina fue de 8.8 (rango 12-19), con un promedio de hospitalizaciones de 5.2 (rango 1 -12), y un promedio de ingresos a terapia intensiva de 1.06 (rango 1-3).

Tabla 2. Características infecciosas previo inicio de la gammaglobulina.

Infección	N, (%)
Neumonía	15, (100)
Gastroenteritis	6, (40)
Infección diseminada	6, (40)
Otitis media aguda	2, (13.3)
Otras causas	7, (46.6)

Las características infecciosas posteriores al inicio de gammaglobulina la neumonía continuó siendo el principal proceso infeccioso, sin embargo, en esta ocasión solo 6 pacientes presentaron dicha infección, seguida por infección diseminada, gastroenteritis y otitis media aguda (Ver tabla 3). En cuanto el promedio de número de infecciones posterior al inicio de la gammaglobulina fue de 2.1 (rango 1-7), con un promedio de hospitalizaciones de 1.4 (rango 1-5), y un promedio de ingresos a la unidad terapia intensiva pediátrica (UTIP) de 0.4(rango 0-5), cabe resaltar que 5 de los 6 ingresos a la terapia fueron de un mismo paciente.

Tabla 3. Características infecciosas posterior al inicio de la gammaglobulina.

Infección	N, (%)
Neumonía	6 (40)
Infección diseminada	4 (26.6)
Otras causas	4 (26.6)
Gastroenteritis	3 (20)
Otitis media aguda	1 (6.6)

Posteriormente se realizó el análisis de la relación de el número de infecciones, hospitalizaciones, e ingresos a la terapia de cuidados intensivos pediátrica antes y después de la intervención con gammaglobulina, se realizó la prueba de normalidad obteniéndose una distribución normal tanto el número de infecciones,

hospitalizaciones, e ingresos a la UTIP (Ver imagen 1,2, y3), dado lo anterior se aplico la prueba de T de Student para muestras pareadas, obteniéndose para un valor de P para el número de infecciones antes y después de la gammaglobulina de 0.000, para el número de hospitalizaciones el valor de P fue de 0.00, ambas teniendo un valor de P estadísticamente significativo, sin embargo el número de ingresos a la UTIP presento un valor de P 0.05, siendo esta no estadísticamente significativa (Ver tabla 4).

Tabla 4. Diferencia de infecciones, hospitalizaciones y ingresos a la terapia de cuidados intensivos antes y después del inicio de gammaglobulina humana.

	Promedio	Desviación	Intervalo de confianza para la diferencia		Valor de P
			Inferior	Superior	
Número de infecciones	6.	3.044	2.181	5.552	0.000
Número de hospitalizaciones	3.867	5.284	3.807	9.660	0.000
Número de Ingresos a la UTIP	0.667	1.234	-017	1.35	0.05

En la actualidad 13 de los 15 pacientes se encuentran recibiendo gammaglobulina a dosis sustitutivas, los dos pacientes que no reciben el medicamento se deben a que fallecieron, la primera paciente presento síndrome de muerte súbita en su hogar a los 26 meses de haber iniciado el tratamiento con gammaglobulina, no se le realizó necropsia, Y la segunda paciente falleció por causas infecciosas, neumonía por SARS CoV 2 a los 10 meses de haber iniciado el tratamiento con gammaglobulina. Las dos pacientes que fallecieron fueron los únicos pacientes que requirieron ingresar a la unidad de cuidados intensivos posterior al inicio de la gammaglobulina.

17. Discusión

En nuestro estudio describimos un grupo de pacientes con Síndrome de Down que reciben gammaglobulina sustitutiva.

Dentro de los hallazgos clínicos hubo un predominio de sexo masculino de 66.6%. En cuanto a las características clínicas se documentó que el tipo de trisomía mas común fue la trisomía libre. El promedio de edad en meses del inicio de la gammaglobulina fue de 48.7, por lo que la mayoría de los pacientes inicio el tratamiento en la edad pre-escolar.

En cuanto el aspecto de gastrnutrición, el 80% de los pacientes tenían algún grado de desnutrición, todos diagnosticados por el servicio de gastroenterología. Por otro lado, al 86.6% de los niños se les documentó enfermedad por reflujo gastroesofágico, ambos son hallazgos comunes en los niños con SD y causas no inmunológicas que pueden favorecer el desarrollo de infecciones (29).

El 83.3% de los pacientes tenía diagnóstico de alguna cardiopatía congénita, que corresponde a una frecuencia mayor que la descrita por otros autores, quienes han reportado esta patología entre 40-63% de los pacientes(30). En nuestros pacientes con cardiopatía congénita, el 76.6% tenían hipertensión pulmonar asociada, y a la mitad se les había realizado corrección de su defecto cardíaco. La mayor prevalencia de cardiopatía puede ser uno de los factores para que estos pacientes hayan presentado un mayor número de infecciones y a su vez hayan sido candidatos para recibir manejo con gammaglobulina.

El 53.3% de los pacientes tienen diagnóstico de error innato de la inmunidad, dentro de este grupo el 100% tenían un defecto humoral, siendo la respuesta inadecuada a polisacáridos el defecto mas común. Lo anterior puede explicarse ya que uno de los criterios de exclusión de este estudio fue la administración de otros medicamentos que afecten la respuesta inmunológica, por lo tanto, otros pacientes que tengan otro error innato de la inmunidad pueden haber recibido otra intervención que los eliminó del estudio. Además, el tratamiento evaluado fue la gammaglobulina la cual es el tratamiento de elección para los pacientes

con defectos de inmunidad humoral, lo cual puede ser considerado un sesgo en este estudio.

Los niveles de inmunoglobulinas se analizaron según la edad. Al revisar los niveles de inmunoglobulinas solo un paciente presentó hipogammaglobulinemia asociado a niveles bajos de IgM, este paciente requiere estudios adicionales, ya que se debe hacer abordaje de inmunodeficiencia común variable. Por otro lado, un segundo paciente de manera aislada niveles bajos de IgM (Ver tabla 1).

El promedio de la dosis de gammaglobulina fue de 559 mg/ kg/mes, y el promedio de intervalo de la aplicación de esta fue de 15 días, esto puede ser explicado porque el 99.9% de los pacientes recibieron el medicamento vía subcutánea. Solo en un paciente se documentó una dosis a 1,000 mg/mes, dosis inmunomoduladora, dado a sospecha de autoinmunidad.

En cuanto a las características de las infecciones evaluadas la neumonía fue la más prevalente teniendo una frecuencia de 100% previo inicio de gammaglobulina, por otros autores (7), incluso es la principal causa infecciosa responsable de mortalidad en los niños con SD (31).

La gastroenteritis y las infecciones diseminadas fueron las segundas infecciones en frecuencia, a diferencia de lo descrito en la literatura, ya que las infecciones de vía aérea han precedido en otros estudios dichas infecciones (7), esto puede ser explicado, ya que la información se tomo del expediente clínico de esta institución de tercer nivel y dichas infecciones no requieren un manejo de alta complejidad, por lo que pueden haber sido tratadas de manera extra-institucional.

Por otro lado, se sabe que el 40-50% de los niños con SD presentan estenosis de del conducto auditivo externo y una trompa de Eustaquio pequeña, favoreciendo el desarrollo de otitis y perdida de la audición a largo plazo (7). Dentro de el grupo analizado no se documentaron malformaciones craneofaciales, como estenosis de del conducto auditivo externo, otro factor que puede explicar la baja frecuencia de otitis media aguda en este grupo.

Después del inicio de la gammaglobulina la neumonía siguió siendo la principal infección, sin embargo, la frecuencia de esta disminuyó más de un 60% posterior al inicio de la terapia con gammaglobulina, por otro lado, la infección diseminada continuó siendo la segunda infección más frecuente, pero al igual que la neumonía su frecuencia disminuyó respecto antes del inicio de la gammaglobulina. En cuanto el otro tipo de infecciones se encontró periestomatitis ya que algunos pacientes eran usuarios de gastrostomía, enfermedades exantemáticas, y gingivoestomatitis entre otras.

Al analizar el número de infecciones y hospitalizaciones por procesos infecciosos, antes y después de la administración de la gammaglobulina, se encontró una diferencia estadísticamente significativa. Demostrando que la intervención con la gammaglobulina sí disminuyó la frecuencia de las infecciones y hospitalizaciones posterior a su inicio.

En cuanto al ingreso a la UTIP por infecciones no se encontró una diferencia estadística significativa. Uno de los motivos que pueda explicar este hallazgo, fue el número de ingresos que un solo paciente presentó posterior al inicio de la terapia gammaglobulina, el cual fueron 5 veces, ya que la mayoría de los pacientes no se documentaron ingresos a la UTIP por procesos infecciosos posterior a la intervención.

De los 15 pacientes, fallecieron 2, los cuales fueron los pacientes que presentaron ingresos a la UTIP posterior al inicio de la gammaglobulina, como ya se mencionó previamente una fue la paciente que presentó 5 ingresos a la UTIP a pesar de que contaba con tratamiento con gammaglobulina lo cual nos sugiere que la paciente presentaba algún otro factor asociado que favoreció el desarrollo de infecciones, y se encontraba en abordaje de otras causas que favorecieran la susceptibilidad a procesos infecciosos cuando falleció. Por otro lado, la segunda paciente falleció a causa de SARS CoV2, Dentro de la literatura revisada se encontró que los pacientes con SD tienen una mayor predisposición a complicaciones graves por COVID, en los reportes de caso publicados hasta el momento todos los pacientes independientemente la edad o antecedente de

cardiopatía han requerido manejo en la unidad de cuidados intensivos, dentro de la literatura revisada no se encontró ningún siniestró como en nuestra paciente (33)(34).

18. Conclusiones

La terapia con gammaglobulina demostró estadísticamente significativo que disminuye el número infecciones, gravedad así como el número de hospitalizaciones en los pacientes con Síndrome Down, si bien es un tamaño de muestra pequeño, es muy importante resaltar estos resultados, ya que podrían ayudar a prevenir eventos infecciosos graves en otros pacientes.

Otro punto a considerar que es se deben ampliar las líneas de investigación en este grupo de pacientes y se podrían realizar mas estudios que evalúen la efectividad de la Inmunoglobulina intravenosa, para así poder considerarla como una alternativa terapéutica para los niños con DS que presenten infecciones recurrentes y/o graves así no cuenten con un defecto puntual de la inmunidad.

19. Bibliografia

1. Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, Strydom A, Pape SE, Bianchi DW, et al. Down syndrome. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2020;6(1):1–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-019-0143-7>
2. Shin M, Besser LM, Kucik JE, Lu C, Siffel C, Correa A. Prevalence of Down syndrome among children and adolescents in 10 regions of the United States. *Pediatrics*. 2009;124(6):1565–71.
3. Whooten R, Schmitt J, Schwartz A. Endocrine Manifestations of Down Syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. 2018;25(1):61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29135488><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6382276><https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6382276/>
4. Ferrari M, Stagi S. Autoimmunity and genetic syndromes: A focus on down syndrome. *Genes (Basel)*. 2021;12(2):1–10.
5. Hilton JM, Fitzgerald DA, Cooper DM. Respiratory morbidity of hospitalized children with Trisomy 21. *J Paediatr Child Health*. 1999;35(4):383–6.
6. Guffroy A, Dieudonné Y, Uring-Lambert B, Goetz J, Alembik Y, Korganow AS. Infection risk among adults with down syndrome: A two group series of 101 patients in a tertiary center. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):6–11.
7. Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2011;164(1):9–16.
8. Burgio GR, Ugazio AG, Nespoli L, Marcioni AF, Bottelli AM, Pasquali F. Derangements of immunoglobulin levels, phytohemagglutinin responsiveness and T and B cell markers in Down's syndrome at different ages. *Eur J Immunol*. 1975;5(9):600–3.
9. Cruz N V., Mahmoud SA, Chen H, Lowery-Nordberg M, Berlin K, Bahna SL. Follow-up study of immune defects in patients with dysmorphic disorders. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2009;102(5):426–31. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60516-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60516-9)

10. Cocchi G, Mastrocola M, Capelli M, Bastelli A, Vitali F, Corvaglia L. Immunological patterns in young children with Down syndrome: Is there a temporal trend? *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2007;96(10):1479–82.
11. Khan AJ, Evans HE, Agbayani MM. Defective neutrophil chemotaxis in patients with Down syndrome. *Eur J Pediatr*. 1975;87(1):87–9.
12. Taylor GM, Haigh H, Williams A, D'Souza SW, Harris R. Down's syndrome lymphoid cell lines exhibit increased adhesion due to the over-expression of lymphocyte function-associated antigen (LFA-1). *Immunology*. 1988;64(3):451–6.
13. Feaster WW, Kwok LW, Epstein CJ. Dosage effects for superoxide dismutase-1 in nucleated cells aneuploid for chromosome 21. *Am J Hum Genet*. 1977;29(6):563–70.
14. De Hingh YCM, Van Der Vossen PW, Gemen EFA, Mulder AB, Hop WCJ, Brus F, et al. Intrinsic abnormalities of lymphocyte counts in children with Down syndrome. *J Pediatr*. 2005;147(6):744–7.
15. BARRENA MJ, ECHANIZ P, GARCIA-SERRANO C, CUADRADO E. Imbalance of the CD4+ Subpopulations Expressing CD45RA and CD29 Antigens in the Peripheral Blood of Adults and Children with Down Syndrome. *Scand J Immunol*. 1993;38(4):323–6.
16. Verstegen RHJ, Kusters MAA, Gemen EFA, De Vries E. Down syndrome B-lymphocyte subpopulations, intrinsic defect or decreased T-lymphocyte help. *Pediatr Res*. 2010;67(5):563–9.
17. Prada N, Nasi M, Troiano L, Roat E, Pinti M, Nemes E, et al. Direct analysis of thymic function in children with Down's syndrome. *Immun Ageing*. 2005;2:1–8.
18. Loh Richard K, Hart Sharon C TYH. Immunoglobulin G Subclasses Deficiency and Predisposition to Infection in Down Syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 1990;9(8):5447–551.
19. Mehta PD, Dalton AJ, Mehta SP, Percy ME, Sersen EA, Wisniewski HM. Immunoglobulin G subclasses in older persons with Down syndrome. *J Neurol Sci*. 1993;117(1–2):186–91.
20. Carsetti R, Valentini D, Marcellini V, Scarsella M, Marasco E, Giustini F, et al. Reduced numbers of switched memory B cells with high terminal differentiation potential in Down syndrome. *Eur J Immunol*. 2015;45(3):903–14.

21. Costa-Carvalho BT, Martinez RMA, Dias ATN, Kubo CA, Barros-Nunes P, Leiva L, et al. Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in Down syndrome patients. *Brazilian J Med Biol Res.* 2006;39(12):1587–92.
22. Li Volti S, Mattina T, Mauro L, Bianca S, Anfuso S, Ursino A, et al. Safety and effectiveness of an acellular pertussis vaccine in subjects with Down's syndrome. *Child's Nerv Syst.* 1996;12(2):100–2.
23. Avanzini MA. Humoral immunodeficiencies in Down syndrome: Serum IgG subclass and antibody response to hepatitis B vaccine. *Am J Med Genet.* 1990;233(SUPPL. 7):231–3.
24. Nurmi T, Leinonen M, Häivä VM, Tiilikainen A, Kouvalainen K. Antibody response to pneumococcal vaccine in patients with trisomy-21 (Down's syndrome). *Clin Exp Immunol* [Internet]. 1982;48(2):485–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6213331><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1536455>
25. Sriaroon P, Ballow M. Immunoglobulin Replacement Therapy for Primary Immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2015;35(4):713–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2015.07.006>
26. Fda C. Guidance for Industry Studies to Support Marketing of. 2008;(June).
27. Espinosa Rosales FJ, Bergés García A, Coronado Zarco IA, Dávila Gutiérrez G, Faugier Fuentes E, García Campos JA, et al. Consenso Mexicano para la prescripción de inmunoglobulina G como tratamiento de reemplazo e inmunomodulación. *Acta Pediátrica México.* 2018;39(2):134.
28. Huggard D, Doherty DG, Molloy EJ. Immune Dysregulation in Children With Down Syndrome. *Front Pediatr.* 2020;8(February):1–10.
29. Ravel A, Mircher C, Rebillat AS, Cieuta-Walti C, Megarbane A. Feeding problems and gastrointestinal diseases in Down syndrome. *Arch Pediatr* [Internet]. 2020;27(1):53–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2019.11.008>
30. Benhaourech S, Drighil A, El Hammiri A. Congenital heart disease and down syndrome: Various aspects of a confirmed association. *Cardiovasc J Afr.* 2016;27(5):287–90.

31. Santoro SL, Chicoine B, Jasien JM, Kim JL, Stephens M, Bulova P, et al. Pneumonia and respiratory infections in Down syndrome: A scoping review of the literature. *Am J Med Genet Part A*. 2021;185(1):286–99.
32. Faria PF, Nicolau JAZ, Melek MZ, De Oliveira NDSP, Bermudez BEBV, Nisihara RM. Associação entre cardiopatias congênitas e infecções graves em crianças com síndrome de Down. *Rev Port Cardiol*. 2014;33(1):15–8.
33. Dard R, Janel N, Vialard F. COVID-19 and Down's syndrome: are we heading for a disaster? *Eur J Hum Genet*. 2020;28(11):1477–8.
34. Lionetto F, Pappadà S, Buccoliero G, Maffezzoli A, Marszałek Z, Sroka R, et al. SARS-CoV-2 Infection in Patients with Down Syndrome, Congenital Heart Disease, and Pulmonary Hypertension: Is Down Syndrome a Risk Factor? *Compos Part A Appl Sci Manuf* [Internet]. 2020;68(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ndteint.2014.07.001><https://doi.org/10.1016/j.ndteint.2017.12.003><http://dx.doi.org/10.1016/j.matdes.2017.02.024>