



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

—Retraso en el diagnóstico como factor asociado a daño pulmonar crónico en un grupo de niños mexicanos con inmunodeficiencias primarias”

TRABAJO FINAL QUE PRESENTA
DR. VICTOR GONZALEZ URIBE

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA

Director de Tesis: Dr. Dino Roberto Pietropaolo Cienfuegos
Departamento de Alergia e Inmunología

Directora Metodológica: Dra. Blanca Estela del Río Navarro
Departamento de Alergia e Inmunología

Colaboradora: Bertha Lilia Romero Baizabal
Departamento de Radiología e Imagen



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO D.F. Febrero del 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

—Retraso en el diagnóstico como factor asociado a daño pulmonar crónico en un grupo de niños mexicanos con inmunodeficiencias primarias”

TRABAJO FINAL QUE PRESENTA
DR. VICTOR GONZALEZ URIBE

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA

Dr. Rebeca Gómez-Chico Velasco
Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México

Dr. Dino Roberto Pietropaolo Cienfuegos
Médico Adscrito al Departamento de Alergología e Inmunología Clínica
Hospital Infantil de México



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO D.F., Febrero del 2013

A mis padres
Que han dado fuerza a mis actos,
por su confianza, comprensión y ejemplo.

A Viridiana
Por tu existir y compañía
por acompañarme en esta aventura
que hacemos llamar vida.

A Ana
Porque al dejarme cuidarte
me hiciste querer a la pediatría

A Pedro
Por tu sonrisa siempre presente
aún en la noche más oscura

A Daniel, Gaspar, Elvia
Alejandro, Arturo e Iván
Por demostrar cada día que
lo que está unido permanece.

A Almudena, Maggie,
Patricio y Olga
Compañeros de muchas batallas
defensores de muchos niños.

A los niños
Por sus sonrisas y juegos
Por enseñarme la mayor parte
de lo que sé

ÍNDICE.

	Página.
1.RESUMEN.....	5
2. ANTECEDENTES.....	7
3. MARCO TEÓRICO.....	12
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	30
5. JUSTIFICACIÓN.....	30
6. OBJETIVOS.....	30
7. HIPÓTESIS.....	31
8. METODOLOGÍA.....	31
8.1. Diseño del estudio.....	31
8.2. Criterios de selección.....	31
8.3. Material y Métodos.....	32
8.4. Plan de Análisis Estadístico.....	33
8.5. Descripción de variables.....	33
9. RESULTADOS.....	34
10. DISCUSION.....	44
11. CONCLUSION.....	47
12. CONSIDERACIONES ETICAS.....	48
13. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	48
ANEXO 1.....	49
14. BIBLIOGRAFÍA.....	51

1. RESUMEN.

“Retraso en el diagnóstico como factor asociado a daño pulmonar crónico en un grupo de niños mexicanos con inmunodeficiencias primarias”

González-Uribe V, Pietropaolo-Cienfuegos DR, Del Rio-Navarro BE, Romero-Beizabal BL. Departamento de Alergia e Inmunología, Departamento Radiología e Imagen, Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Antecedentes: Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias que comprenden alteraciones en el desarrollo y/o función del sistema inmunitario, las cuales, se manifiestan como infecciones recurrentes y representan un reto diagnóstico para el médico tratante; a nivel mundial se ha establecido la especial responsabilidad y necesidad de las unidades de atención en el diagnóstico precoz de estos enfermos, con el fin de iniciar el tratamiento agresivo y de manera concomitante evitar complicaciones, como son la pérdida de la función pulmonar secundaria a daño crónico, de la calidad de vida e inclusive la muerte.

Planteamiento del problema: La literatura ha asociado de manera arbitraria el retraso en el diagnóstico de las IDP con una mayor progresión en el daño pulmonar, sin embargo, no se ha encontrado algún estudio que establezca de manera científica la relación entre el retraso del diagnóstico y el daño asociado. La realización de este estudio ayuda a conocer el impacto del retraso en el diagnóstico en la presencia del daño pulmonar crónico de los pacientes con IDP.

Justificación: Existen pacientes con IDP que mueren y no cuentan con un diagnóstico establecido. A pesar de que el HIMFG es una unidad de tercer nivel y cuenta con los instrumentos básicos necesarios para su diagnóstico y tratamiento, no hay ningún estudio que brinde información epidemiológica sobre la medición objetiva del tiempo de diagnóstico de las IDP y de su correlación al daño pulmonar crónico, el cual es un condicionante muy importante de la calidad de vida.

Objetivo: Conocer si el retraso en el diagnóstico médico de IDP a partir del inicio de los síntomas aumenta el número de neumonías y la probabilidad de daño pulmonar crónico (bronquiectasias, fibrosis, necrosis) al momento del diagnóstico.

Hipótesis: El retraso en el diagnóstico de IDP en niños aumenta en el riesgo de presentarse daño pulmonar crónico al momento de su diagnóstico.

Pacientes y Métodos: El estudio fue de tipo observacional, longitudinal, descriptivo, retrospectivo. Se estudiaron pacientes desde el nacimiento hasta los 18 años de edad, conocidos en el HIMFG del 1º de enero del 2001 al 31 de diciembre del 2011 bajo los diagnósticos contenidos en los 8 grupos propuestos por la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (IUIS, por sus siglas en inglés) 2009 y codificadas en nuestro hospital mediante la clasificación de inmunodeficiencias primarias CIE-10, que contaran con estudios radiográficos (TAC o radiografía de tórax) al momento de su diagnóstico. Las variables identificadas en el expediente clínico fueron: edad de inicio de los síntomas, edad al diagnóstico, tiempo transcurrido desde inicio de los síntomas al diagnóstico, presencia y número de faringitis, otitis y neumonías previas al diagnóstico. Los estudios radiográficos fueron re-evaluados por médico

adscrito al Servicio de Radiología e Imagen del HIMFG, clasificándose como positivo para daño pulmonar si se encontraba los siguientes datos: fibrosis, bronquiectasias, vidrio despulido o necrosis.

Análisis estadístico: Se realizaron pruebas estadísticas de dispersión y tendencia central (media, desviación estándar e intervalos de confianza). Las variables no tuvieron una distribución normal, por lo que se utilizaron las pruebas no paramétricas, tales como Correlación de Spearman y Chi cuadrada para correlacionar variables, y determinar significancias estadísticas de las mismas. El análisis se hizo a través del programa de software IBM SPSS 10.0.

Resultados: Se obtuvieron 162 pacientes con diagnóstico de IDP, de los cuales un total de 48 (30%) cumplieron criterios de inclusión para el estudio, el 49.8% (n=22) mostro daño pulmonar al momento del diagnóstico, siendo las IDP caracterizadas por el déficit de anticuerpo las más afectadas, la mortalidad de la muestra al momento del estudio fue de 39.58%. Al análisis estadístico la edad al diagnóstico con respecto a edad de inicio de los síntomas, y la diferencia de tiempo del inicio de los síntomas al diagnóstico ($p < 0.0001$, $Rho > 0.80$) indicaron una fuerte correlación entre variables. Se observo una correlación moderada entre la diferencia de tiempo de inicio de los síntomas al diagnóstico vs. número de neumonías ($p=0.005$, $Rho = 0.395$) y la correlación entre numero de neumonías y daño pulmonar mostró alta significancia. ($p < 0.001$, $Rho = 0.704$). No se reportaron diferencias significativas entre retraso diagnóstico y daño pulmonar por grupos de IDP.

Discusión: La edad media al diagnóstico coloca a los pacientes en lactantes mayores y presentan un media de tiempo de 2 años y medio posteriores al inicio de los síntomas para realizar su diagnóstico. Aunque la media observada es menor en nuestra Institución con respecto a la media internacional y la reportada en Latinoamérica, parece ser este tiempo suficiente para que exista daño pulmonar ya que la mitad de los pacientes lo presentaban a su diagnóstico. No obstante a lo anterior las IDP caracterizadas por deficiencia de anticuerpos y por alteraciones en la fagocitosis mostraron una mayor frecuencia de neumonías por paciente y por consecuente mayor probabilidad de daño pulmonar.

Conclusión: Existe un retraso entre el inicio de los síntomas, diagnóstico y desarrollo de complicaciones de los pacientes, ya que la mitad de ellos se evidenciaba daño pulmonar al momento del diagnóstico; siendo la neumonía, la infección más frecuente de vías respiratorias y la que muestra una clara correlación entre el número y el daño pulmonar en los pacientes con IDP. Entre mayor sea la edad del paciente al inicio de los síntomas mayor tiempo transcurrirá para la realización del diagnóstico y mayor número de neumonías se presentaran independientemente del tipo de IDP que presente el paciente.

Limitaciones del estudio: Al tratarse de un estudio retrospectivo con datos aportados del expediente se pudiera condicionar un sesgo en la información recolectada; asimismo también se pudiera presentar un sesgo de selección, ya que se realizo en una sola unidad hospitalaria; de igual forma los pacientes encontrados bajo los diagnósticos fueron derivados del criterio de cada clínico en su momento. Finalmente no se evaluaron otros factores que pudiesen precipitar o acelerar el daño pulmonar como la desnutrición.

2. ANTECEDENTES.

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias que comprenden alteraciones en el desarrollo, función o ambos, del sistema inmunitario. Generalmente, se manifiestan como infecciones recurrentes que representan un reto diagnóstico¹.

En la mayor parte de los casos, se trata de trastornos monogénicos que siguen una herencia de tipo mendeliano¹; sin embargo, en otros casos tienen un origen poligénico más complejo. La penetrancia de la enfermedad, la variabilidad de su expresión y las interacciones gen-ambiente pueden contribuir a su diversidad fenotípica⁴.

El estudio de dichas enfermedades se remonta a principios del siglo XX cuando Von Pirquet en 1905 demostró que no todas las reacciones inmunes son benéficas para el hombre cuando descubrió y desarrollo el concepto de alergia a partir de la interpretación de dos experimentos naturales, reconoció el periodo de incubación, los síntomas y el origen de las infecciones, mostrando funciones inmunológicas, como es la resistencia a la infección después del ataque de la enfermedad. Mismos conceptos que se han confirmado en el ámbito molecular mediante la contribución de Ishizaka y Campbell (1958), Germuth (1957), Dixon y cols. (1958) y Dixon (1962).

Prausnitz y Küstner estudiaron la alergia publicando sus trabajos en 1921; estudiaron la alergia a las proteínas del pescado cocido aportando pruebas de transferencia pasiva y la fijación de los anticuerpos reagínicos a los tejidos. Los estudios de Bing y Plum sobre la agranulocitosis en 1937, demostraron la asociación de las plasmacitosis con la producción de globulinas, Kolouch en 1938 describió la asociación de la respuesta de células plasmáticas con la estimulación antigénica y producción de anticuerpos.

Bjomeboe y Gormsen estudiaron la estimulación antigénica extensa e intensa de la hipergamaglobulinemia extrema y de las células plasmáticas. Estos experimentos enlazaron la acumulación de células plasmáticas con la producción de gammaglobulina. A partir de 1952, año en que Brutton describió por primera vez la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, se han descrito por lo menos 200 formas distintas de inmunodeficiencias primarias. Los avances en la investigación han permitido la identificación de más de 140 genes responsables de los diferentes fenotipos que caracterizan a estos trastornos⁷.

Con excepción de la deficiencia de IgA, la cual se reporta en uno de cada 3000 a 4000 nacidos vivos, todas las otras formas de inmunodeficiencia primaria son raras, con una prevalencia global de aproximadamente 2.1 por cada 100,000 habitantes. Se ha observado una frecuencia mayor en poblaciones endogámicas o con tasas altas de consanguinidad^{1,13}.

La prevalencia reportada varía ampliamente entre los diversos países y sus regiones, esto se explica por el escaso conocimiento de estas enfermedades y la falta de diagnóstico y registro epidemiológico². Los médicos de primer contacto comúnmente no cuentan con la información sobre la presentación clínica de estas enfermedades y, en consecuencia, los pacientes

presentan múltiples complicaciones inherentes a su patología condicionando su fallecimiento o permaneciendo sin tratamiento durante varios años³.

Algunos países como parte del abordaje y atención de estas enfermedades han creado un registro nacional de inmunodeficiencias primarias, a través de estos, ha sido posible estimar la incidencia y prevalencia de las mismas. Los registros internacionales tienen en común una herramienta de captura y una base de datos que permiten agrupar dicha información revelando con ello sus presentaciones clínicas y los hallazgos inmunológicos que determinan el fenotipo de estas alteraciones, y finalmente identificar patrones de distribución geográfica para disminuir la clasificación diagnóstica errónea³.

En los países en vías de desarrollo, la información epidemiológica se encuentra limitada por la falta de conocimiento y de los medios técnicos o científicos para su diagnóstico y tratamiento; esto ocasiona retraso en el manejo preciso, lo que conlleva complicaciones irreversibles y en ocasiones la muerte. Se ha reportado en general, que en 62.4% de los casos a nivel global, el diagnóstico de inmunodeficiencia común variable se hizo 5 años después de la primera manifestación de los síntomas.¹⁵

La Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID) en conjunto con el desarrollo de su base de datos en línea, en la que se capta la información clínica y de laboratorio de los pacientes con IDP ha reconocido estimaciones sobre la prevalencia de estos trastornos en Europa.^{3,4} Los objetivos de la ESID son: La mejora del diagnóstico, la clasificación, el pronóstico y el tratamiento de los individuos con estos padecimientos. En 2009 se publicaron los resultados obtenidos durante los cuatro años previos; hasta ese momento, se habían registrado 7,430 pacientes de 70 centros en 30 países. El padecimiento más frecuente fue la inmunodeficiencia común variable (20.7% de los casos), seguida de la deficiencia de subclases de inmunoglobulina G (7.4%). La prevalencia en los países que conforman la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias varía considerablemente,¹³ Francia tiene la tasa más alta: 3.7:100,000 habitantes. Esta base electrónica se actualiza constantemente⁴²⁹.

En Australia y Nueva Zelanda se reporta una prevalencia que va de 4.9 a 12.4 por 100,000 habitantes, dependiendo de la región. El registro nacional de estos países incluyeron 1,209 pacientes de 88 centros. El 77% de los casos corresponde a deficiencias de anticuerpos; de éstas, la inmunodeficiencia común variable es el trastorno más reportado (38.4%). Las deficiencias de complemento siguen en orden de frecuencia (23.7%) posteriormente el angioedema hereditario con 4.5% de los casos, y la inmunodeficiencia combinada severa en 3.4%. La edad promedio de los pacientes es de 21 años, lo que demuestra que en estos países es mayor la esperanza de vida para los pacientes dentro de este espectro clínico³⁰.

En algunas naciones de Asia se creó una base de datos que está disponible en Internet, la cual tiene como propósito favorecer la investigación, diagnóstico y tratamiento de los pacientes con IDP. Esta base permite identificar distintas alteraciones proteicas y mutaciones en los genes implicados en el desarrollo y función del sistema inmunitario; sin embargo, no reporta la prevalencia estimada en cada país^{29,31}.

Concretamente en América; Estados Unidos también tiene un registro nacional. En el año 2008 se realizó una encuesta vía telefónica. A través de una lista de números al azar se contactaron 10,000 domicilios en todo el país y se logró entrevistar a 27,000 personas, de las cuales 23

habían sido diagnosticadas con inmunodeficiencia primaria (inmunodeficiencia común variable, deficiencia de IgA, deficiencia de IgG, Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, Inmunodeficiencia combinada severa y Enfermedad granulomatosa crónica). La prevalencia calculada de inmunodeficiencia primaria fue de 1 por cada 1200 personas aproximadamente; ésta es una frecuencia mayor de la reportada en otros países, aunque posiblemente exista sesgo por la metodología utilizada³².

En México no se cuenta con datos epidemiológicos nacionales que permitan evidenciar la magnitud de estas enfermedades. El primer reporte de nuestro país corresponden a los datos publicados en 1998 en el también primer reporte del Registro del Grupo Latinoamericano de Inmunodeficiencias Primarias (LAGID). En él, participaron ocho naciones que aportaron 1,428 pacientes. Brasil, Argentina y Costa Rica tuvieron las tasas de prevalencia más altas.²⁸ Los datos que corresponden a México sólo fueron de un centro hospitalario, el Instituto Nacional de Pediatría. Las inmunodeficiencias primarias más comunes fueron la deficiencia de anticuerpos (58%), seguida de los síndromes bien definidos como ataxia telangiectasia y candidiasis mucocutánea crónica (18%) y los trastornos en la fagocitosis (9%).¹⁵ Este reporte utiliza una clasificación distinta a los consensos más actuales, por lo que no es posible comparar los datos por grupo de inmunodeficiencias primarias sino únicamente por cada una en particular⁴⁷.

Posteriormente, García y col. publicaron los resultados obtenidos de 1970 a 2000 en el Instituto Nacional de Pediatría. Durante este periodo, se diagnosticaron 171 pacientes con IDP, sobre todo ataxia telangiectasia (24.5%), agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (11.1%) e inmunodeficiencia común variable (8.7%). Este estudio retrospectivo no permite calcular la incidencia de estos trastornos en nuestra población⁴⁷.

En el segundo reporte de LAGID, publicado en 2007, participaron 12 países que tenían 3,321 pacientes con inmunodeficiencias primarias. Las más reportadas fueron las deficiencias de anticuerpos (53.2%), la deficiencia selectiva de IgA siendo el fenotipo más común; los síndromes bien definidos correspondieron a 22.6%, la inmunodeficiencia combinada de células T y B a 9.5% y los trastornos de la fagocitosis a 8.6%. Todos los países que participaron en el primer reporte de LAGID en 1998 tuvieron un incremento en los casos de inmunodeficiencias primarias de 10 a 80%^{28,33}.

En México, de 2000 a 2005 se reportó una tasa de natalidad de 22.3 por cada 1,000 habitantes, con un total de 2 368 260 nacimientos por año; en dicho periodo, únicamente se informaron 399 casos, lo que indica una incidencia muy baja debido al subdiagnóstico. Del primero al segundo registro de LAGID,¹⁵ México incrementó tres veces el número de pacientes; sin embargo, la tasa mínima esperada de Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, enfermedad granulomatosa crónica e inmunodeficiencia común variable es de 1.6 a 2.4 por 100,000 nacimientos; que aún es baja en comparación con la de otros países de Latinoamérica y con lo asentado en la bibliografía internacional. Si se toma en cuenta la tasa de nacimientos y los datos ofrecidos por el Instituto Nacional de Pediatría, es claro que debería haber un mayor número de casos registrados^{28,33}.

Con la progresión en los estudios en biología molecular que aumentaron la capacidad diagnóstica y terapéutica frente al enfermo con IDP, desde finales de 1981, este espectro de patologías que parecían escasas en frecuencia fueron aumentando el número de casos registrados a partir de 1998,¹⁸ en lo que concierne a Latinoamérica, se ha observado una tendencia al alza en los años subsecuentes así como un incremento paulatino de la edad media

de los sobrevivientes englobados dentro del espectro de estas entidades clínicas. Desde el primer reporte del LAGID los pacientes detectados en su mayoría sufrieron un retraso diagnóstico, evaluado retrospectivamente, de más de 5 +/- 2 años desde el inicio de sus síntomas,⁷ si bien ese retraso dependía del tipo de inmunodeficiencia que padeciesen, y lo fue; se hizo notorio que los síntomas respiratorios estuvieron presentes y precedieron al reconocimiento de IDP en un 70% de los casos. En muchos de ellos, al momento del diagnóstico el daño pulmonar era evidente. Desde el 2000 a nivel mundial se ha establecido la especial responsabilidad de las unidades de atención en el diagnóstico precoz o de sospecha de estos enfermos, concretamente en el mantenimiento de la función pulmonar, como una de las principales determinante de su evolución²⁵.

Se han establecido desde la descripción de varias enfermedades comprendidas en este espectro clínico, factores sumatorios o agravantes a los cuadros respiratorios que contribuyen a una recuperación mas lenta, que pueden deberse desde la aspiración o inmunocompromiso secundario, como: la desnutrición, o causas estructurales u anatómicas tales como: bronquiectasias, lesiones obstructivas u hallazgos de destrucción pulmonar como los observados en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.^{21,22} De hecho; en diversos estudios retrospectivos como los descritos por Cunningham-Rundles y Tanaka y cols., han sido los radiólogos quienes en ocasiones al evaluar los estudios de imagen de los pacientes, alertan y sugieren la posibilidad de inmunodeficiencias primarias especialmente cuando dichos hallazgos se observan en preescolares o escolares²³.

Actualmente solo hay 3 estudios en la literatura que correlaciona la función pulmonar con los hallazgos radiológicos en pacientes con IDP; el más reciente realizado en el 2007 por Rich y cols. en pacientes adultos; realizado espirometría y factor de transferencia de monóxido de carbono (TLCO),^{24,25} reportando una correlación significativa entre la gravedad de bronquiectasias y fibrosis pulmonar y el deterioro de la función; siendo una relación directamente proporcional para la gravedad del daño intersticial. Si bien el autor comenta las limitaciones de su estudio, es hasta ahora la evidencia publicada que muestra mayor deterioro funcional ante mayor daño radiológico.^{22,25}

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) solo se cuenta con un trabajo de investigación realizado en el 2002 sobre IDP, en donde solo aporó datos epidemiológicos sobre complicaciones pulmonares de 33 casos confirmados de Inmunodeficiencias primarias, tras una serie revisada de 1980 a 1994 sin aportar mayor información. Es importante mencionar que en el HIMFG no existía como tal una clínica de inmunología y que los pacientes hasta previo el 2005 eran manejados por el servicio de Infectología, concretamente por la Clínica de Inmunodeficiencias (CLINDI) en los cuales el estudio de las IDP se realizaba a juicio del clínico siguiendo en algunos casos los criterios por la organización mundial de la salud (OMS) para la inmunodeficiencias primarias establecidos en el 2000. De igual forma cabe destacar que en el HIMFG no se cuenta hasta el momento con guías de procedimiento o de ruta diagnóstica y tratamiento frente a este espectro de enfermedades; por lo cual no se encuentra el abordaje diagnóstico estandarizado en nuestro centro hospitalario. Los pacientes hasta ahora identificados han sido producto de la sospecha clínica y el *lex artis* que cada clínico ha aplicado en los casos.

Desde el 2006 los pacientes sospechosos de IDP, o que cuentan ya con el diagnóstico y se han referido a nuestra unidad para su atención, han sido captados por el servicio de Alergia e

Inmunología y paulatinamente como medida de estandarización se han establecido los algoritmos diagnósticos propuestos por la ESID en 2004 y posteriormente en 2009; así como las rutas de abordaje reportados por la fundación Jeffrey Modell.

En esta tesis se estudiaron a los niños que se encuentran con este espectro de enfermedades en atención en el HIMFG en un periodo comprendido del 2001 al 2011; en interés de conocer los factores epidemiológicos de las IDP desde el inicio de los síntomas, edades al diagnóstico, retraso en el mismo y que pudieron favorecer la probabilidad de daño pulmonar al momento del diagnóstico.

3. MARCO TEÓRICO.

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo de enfermedades congénitas causadas por alteraciones cuantitativas y/o funcionales de distintos mecanismos implicados en la respuesta inmunitaria. Están caracterizadas por una mala respuesta frente a agentes infecciosos y una mayor prevalencia de manifestaciones autoinmunes, alergia y enfermedades linfoproliferativas^{1,2,3}.

En la actualidad se describen más de 160 IDP, de las que se conoce el defecto molecular en aproximadamente 120 entidades. La clasificación actual fue realizada por un comité internacional de expertos, la International Union of Immunology Societies (IUIS), que en su última reunión bienal agrupó las IDP en 8 grupos para su clasificación⁴. (Tabla1).

Tabla1. Clasificación de las inmunodeficiencias primarias

Déficit predominante de anticuerpos
Inmunodeficiencias combinadas de células B y T
Otros síndromes de inmunodeficiencias bien definidas
Enfermedades con alteración en la regulación inmune
Defectos en número y/o función fagocítica.
Defectos de la inmunidad innata
Deficiencias en el complemento
Desórdenes autoinflamatorios

Tomado de European Society for Immunodeficiencies (ESID): 2009^{3,4}

De igual forma. Condliffe y Kumararatne tras sus estudios realizados en el Reino Unido, en el 2011, propusieron sumar a la clasificación de las IDP en 2 grandes grupos correlacionando la especificidad del defecto inmunitario, siendo estas: específicas y no específicas, subdividiendo así a los 8 grupos propuestos por la IUIS en el 2009, tal y como se ilustra en la Figura 1.

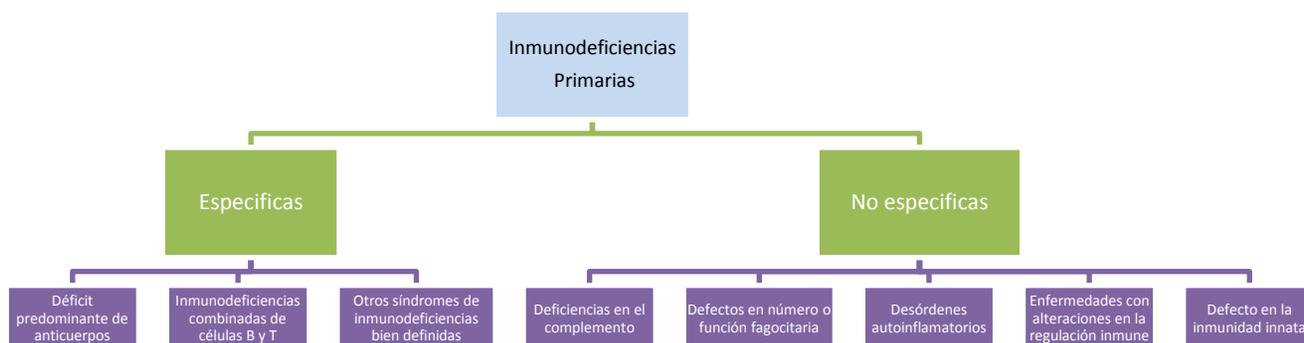


Fig. 1 Subclasificación IDP; Kumararatne y cols. 2011

El sistema inmune consta en dos grandes grupos, el filogenéticamente, más primitivo, sistema innato y el sistema adaptativo, los cuales ambos contienen componentes tanto celulares como

humorales. Para el propósito de categorización clínica las IDP se siguen los 8 grupos propuestos por la IUIS, por el comportamiento que en ellas se representa, en aras del mejor entendimiento del involucro de cada parte en el sistema inmune y de una mejor manera de evaluación crítica en la sospecha de inmunodeficiencias.¹²

3.1 Evaluación y abordaje de las inmunodeficiencias:

El diagnóstico de estas enfermedades involucra un verdadero reto tanto para los profesionales de la salud así como el personal involucrado en la atención primaria; esta situación conlleva por consecuencia un retraso en el mismo. La mejor forma de reconocer las IDP es establecer patrones de reconocimiento o protocolos diagnósticos ante la diversidad de presentación clínica, seguido de exámenes de laboratorio claves que ayuden a discriminar rápidamente la población sospechosa. Lo anterior va encaminado al fin de prevenir complicaciones rápidamente fatales.⁴

El protocolo diagnóstico que incluye investigación clínica más detallada y profunda se sugiere una vez que la valoración inicial ha resultado positiva motivado de la sospecha y del conjunto de signos y síntomas que sumando a los exámenes de laboratorio básicos positivos permiten considerar dicho espectro clínico; o en casos más raros, cuando a pesar de una valoración inicial normal, nos encontramos con la persistencia de la sintomatología. Para este propósito la IUIS ha establecido una serie de datos clínicos altamente útil y validado en varios centros hospitalarios que permite establecer de manera más precisa un dato de alarma que deriva en un algoritmo que concluye con el tamizaje para el diagnóstico genético, a través del análisis y propuesta de secuenciación génica; la cual es importante para el tratamiento y seguimiento de las IDP. Empero a lo anterior, una proporción importante de las IDP los defectos génicos no han sido correlacionados hasta el momento.⁸

El análisis de un niño con una probable IDP comienza con la historia clínica como cualquier otra situación en pediatría. Los signos y síntomas sugerentes de IDP se encuentran resumidos en la tabla 2. Las IDP tienden a manifestarse en signos y síntomas con patrones clínicamente reconocibles; mismas que se engloban en los 8 grupos ya previamente mencionadas. La fundación Jeffrey Modell ha establecido basado en dichos patrones un algoritmo para su reconocimiento, considerando como el cumplimiento de 2 o más criterios para un estudio más profundo a descartar una IDP.(Figura 2.)

Tabla 2. Historia o datos clínicos que otorgan sospecha de Inmunodeficiencias primarias

Historia clínica

Infecciones bacterianas recurrentes (confirmadas)

2 o más infecciones severas (neumonía, sepsis, meningitis, osteomielitis)

Presentación no típica de la infección

Curso inusualmente severo de la infección o respuesta no adecuada a tratamiento

Infección originada por microorganismo no esperado u oportunista

Infecciones recurrentes originadas por el mismo patógeno

Abscesos en órganos internos o abscesos en tejido subcutáneo de manera repetitiva

Falla de medro con diarrea prolongada o recurrente

Candidiasis extensa y prolongada (oral/cutánea)

Caída tardía de cordón umbilical (>4 semanas)

Muda tardía de los dientes primarios

Historia familiar de inmunodeficiencias, muertes inexplicables o consanguinidad entre padres

Bronquiectasias inexplicables

Enfermedad atípica linfoproliferativa, o autoinmune

Examen Físico

Dismorfias, especialmente faciales y microcefalia

Albinismo parcial, cabello anormal. Dermatitis u eccema grave

Ataxia, telangiectasia

Gingivitis o úlceras orales

Cicatrización de heridas de manera anormal

Ausencia de tejido linfoide (ganglios linfáticos, amígdalas)

Organomegalias o visceromegalias

Vasculitis

Las infecciones por mucho es la complicación más común y por ende parte de los criterios diagnósticos. Es menester estar familiarizado con estas presentaciones clínicas para poder reconocer los casos potenciales de IDP. El conocimiento sobre la génesis de la fisiopatogenia es útil, sin embargo no estrictamente necesario. En este ámbito, un apoyo diagnóstico de alto valor es la presencia de IDP dentro de los antecedentes familiares; aunque la mayor parte de los niños que presentan infecciones recurrentes no cuentan con el historial conocido, pero ante el antecedente de historia familiar y consanguinidad los estudios de tamizaje no deben posponerse^{3,4}.

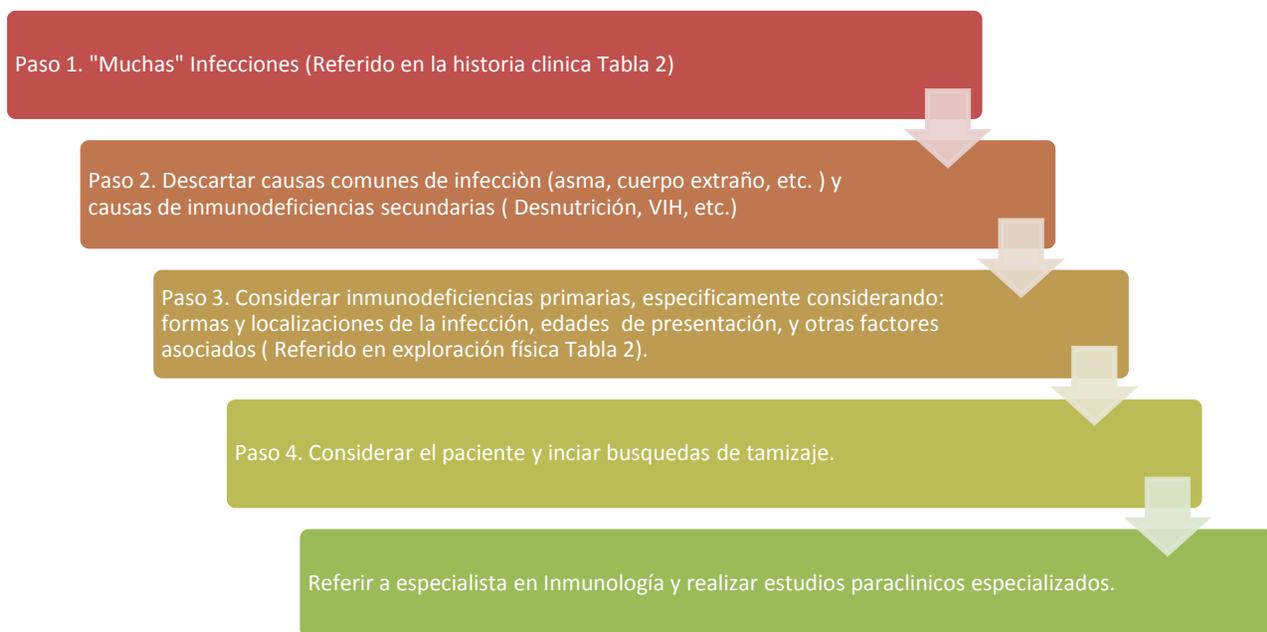


Fig. 2. Abordaje inicial a Inmunodeficiencia primaria (Jeffrey Modell Foundation 2009).

A continuación se desarrollan las definiciones y características clínicas principales de cada uno de los grupos de las inmunodeficiencias establecidos en la clasificación de la IUIS, así como sus entidades más representativas en población pediátrica y misma que se encontraron ante la búsqueda de casos que se detalla dentro de la metodología de investigación de esta tesis.

3.2 Deficiencia predominante de anticuerpos.

La deficiencia de anticuerpos incluye tanto formas tanto congénitas como adquiridas de hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, que se manifiesta como niveles séricos disminuidos de una o más inmunoglobulinas: IgM, IgG e IgA. Como grupo, representan cerca de la mitad de las inmunodeficiencias reportadas en las distintas series a nivel mundial. Dichos pacientes son incapaces de crear anticuerpos específicos frente a infecciones o inmunizaciones siendo candidatos a recibir Inmunoglobulina como terapia de reemplazo, comúnmente siendo intravenosamente.¹⁰ En contraste, aquellos pacientes que de manera secundaria o transitoriamente cursan con hipogammaglobulinemia, niveles séricos bajos de IgG, pueden generalmente llegar a desarrollar anticuerpos específicos. Estos individuos generalmente no se benefician con la terapia de reemplazo.⁸

3.2.1 Agammaglobulinemia Ligada al X.

Representa cerca del 85% de las formas congénitas de agammaglobulinemia y está presente en 1:200 000 nacimientos en varones. La herencia sigue los patrones de herencia ligada al X.

Los pacientes afectados típicamente presentan infecciones después de los 3 a 4 meses cuando los niveles maternos de IgG empiezan a declinar. La enfermedad es generada por la mutación

de un gen localizada en el cromosoma X (X q21.33-q22) que afecta la expresión de una tirosina cinasa específica en los linfocitos B (*BTK*), con ello hay un arresto en la maduración de las células B y por consiguiente los niveles de Inmunoglobulinas. La detección temprana y el inicio de la terapia de reemplazo deben administrarse con el fin de evitar infecciones que pongan en peligro la vida¹⁴.

La mayor parte de los pacientes presentan niveles bajos o ausentes de IgM, IgG, IgA e IgE; usualmente los niveles de leucocitos oscilan en cuentas normales, pero hay bajo conteo o ausencia de Linfocitos B. Las pruebas en búsqueda de la mutación en el gen *BTK* confirma el diagnóstico en hombres afectados¹⁶.

3.2.2 Agammaglobulinemia Congénita Autosómica Recesiva

De presentación rara, representando menos del 15% de todas las formas de hipogammaglobulinemia, afecta en igualdad de frecuencia hombres y mujeres. En los niños afectados la forma más común es causada por mutaciones en el gen codificante de la cadena pesada de IgM localizada en 14q32. Estas mutaciones resultan en una expresión ausente o anormal de IgM y en el desarrollo anormal de las células B, con la consiguiente alteración en la formación de anticuerpos¹⁶.

Al igual que la ligada al X los niños afectados presentan infecciones bacterianas graves antes de los 6 meses de vida. Los pacientes usualmente presentan conteos bajos de linfocitos B y los niveles séricos de inmunoglobulinas son de bajos a ausentes. La función específica de los anticuerpos es pobre. Cuando el diagnóstico se sospecha, la detección de la mutación en la cadena pesada μ puede confirmar la forma más común¹⁴.

Otras mutaciones involucradas son genes codificantes en la molécula de $Ig\alpha$ y la porción $\lambda 5$ de la cadena ligera, de igual forma mutaciones en los genes *BLNK* o *LRRC8*¹⁶.

3.2.3 Inmunodeficiencia Común Variable.

Es un diagnóstico de exclusión después de haber estudiado otras formas de hipogammaglobulinemia. La presentación puede variar conforme a la edad y la incidencia aproximada oscila entre 1:30 000 a 55 000. Muchos casos son esporádicos pero en un porcentaje menor de los pacientes presenta patrones de herencia autosómicas dominantes o recesivas que son asociados con alelos *HLDR/DQ*^{5,6}.

Pacientes presentan infecciones repetitivas, generalmente del tracto respiratorio, tienen un alta incidencia en el desarrollo de bronquiectasias, enfermedades autoinmunes y enfermedades neoplásicas (carcinoma gástrico y linfoma)^{2,5}.

Los hallazgos en variables tienden a ser altamente variables, pero típicamente se presenta con niveles bajos de IgA e IgG, niveles normales de linfocitos B y bajos niveles en linfocitos B de memoria (detectado en citometría de flujo), $IgM^-/IgD^-/CD27^+/CD20^+$; de igual forma se denota respuestas anormales a anticuerpos específicos. En algunos pacientes se ha evidenciado de igual forma alteraciones en las funciones de los linfocitos T_{6,10}.

Investigaciones recientes han asociado una gran cantidad de mutaciones con la enfermedad; como las alteraciones en el receptor de Factor de Necrosis Tumoral (TNF), tales como el activador transmembrana y el modulador de calcio, así como en el Ligando de Interacción de Ciclofilina (TACI)⁸. Las mutaciones aparentan ser autosómicas dominantes con penetrancia variable, la presencia de autoinmunidad orientan a una disfunción en células T regulatorias^{1,2,5,6}.

3.2.4 Hiper IgM Autosómico Recesivo.

Estas formas de Hiper IgM difieren de la forma ligada al X debido a que los pacientes afectados presentan una expresión y función normal del ligando CD40. Presentan mutaciones en la activación inducida por Deaminasas de Citidina (AID) o Uracil-DNA glucosilasa (UNG). La AID se requiere para que los linfocitos B viren de una producción de IgM a IgG, IgA e IgE. La UNG es de igual forma un factor importante en el viraje de producción de inmunoglobulinas. Los pacientes ocasionalmente presentan hiperplasia linfoide comparado con la ausencia de tejido linfoide observado en la forma ligada al X⁹.

3.2.5 Deficiencia Selectiva de Inmunoglobulina.

La deficiencia de IgA es la inmunodeficiencia primaria más común, encontrada aproximadamente en 1:3000 a 4000 niños. Es definida como la presencia de niveles séricos de IgA menor a 7mg/dl. Los niveles séricos de IgM, IgG, anticuerpos específicos y número de Linfocitos B y T son normales. La función de la IgA encontrada en mucosas es normal; sin embargo, cuando se acompañan de niveles séricos bajos pueden presentarse infecciones respiratorias frecuentes así como diarrea persistente. Aunque clásicamente la mayor parte de los pacientes cursan asintomáticos².

Asociaciones con enfermedades inflamatorias intestinales se han identificado, así como enfermedades alérgicas, asma y enfermedades autoinmunes (tiroiditis, artritis, vitíligo y diabetes). El reemplazo de IgA no es posible, pero para la mayoría de los pacientes sintomáticos el tratamiento con antibióticos y terapias inmunes son suficientes^{11,16}.

En los pacientes con deficiencias en las subclases de las IgG pueden presentar infecciones frecuentes del tracto respiratorio. Normalmente, IgG₁ comprende cerca del 60% de estos casos, IgG₂ alrededor el 10%, IgG₃ oscila entre el 5% y de IgG₄ fluctúa entre las series entre a 5 hasta el 20%. Sumado a esta condición, los niveles séricos parecen correlacionarse conforme a la edad, y ha sido especialmente difícil establecer vínculos entre la deficiencia de las subclases y un patrón consistente de las infecciones. La terapia sustitutiva de IgG debe ser reservada para pacientes con defectos en la producción de anticuerpos específicos, lo cual es raro en pacientes con deficiencia selectiva de IgA y subclases de IgG^{2,11,16}.

3.3 Enfermedades Combinadas de Linfocitos B y T.

La combinación de enfermedades de linfocitos B y T se incluyen en el apartado antiguamente llamado de inmunodeficiencia combinada severa. Dicho espectro abarcan enfermedades congénitas originadas por diferentes mutaciones, provocando una grave deficiencia de linfocitos T y B. Sin importar las diferencias en las mutaciones subyacentes, las manifestaciones clínicas

se ostentan de manera similar; con infecciones frecuentes causadas por: bacterias, virus, hongos y patógenos oportunistas. Sin tratamiento usualmente todos los pacientes mueren en el primer año de vida. A la exploración física es destacable la ausencia de tejido linfoide incluyendo amígdalas y ganglios linfáticos. A la radiografía de tórax se observa la carencia de sombra tímica^{2,3}.

La evaluación por laboratorio usualmente revela linfopenia y un grado de hipogammaglobulinemia. Ocasionalmente, algunos pacientes pueden presentar disminución en las células NK y Linfocitos B, o por el contrario estar normales o incrementados. Adicionalmente, en estudios in-vitro los ensayos con linfocitos muestran pobre respuesta a mitógenos y la presencia de anticuerpos específicos es francamente ausente¹⁷.

Una vez que el diagnóstico se sospecha las guías internacionales establecen es estudio genético con el fin de confirmar el diagnóstico e identificarla para brindar pronóstico y asesoramiento genético. Nueve genes con sus respectivas mutaciones han sido relacionados con la presencia de inmunodeficiencia combinada severa. La presentación clínica y tratamiento es similar. Las variantes de este espectro pueden ser categorizadas en ausencia de linfocitos específicos, incluyendo T, B y células NK. (Tabla 3)¹⁷.

Cuando la inmunodeficiencia combinada severa se sospecha, profilaxis versus *Pneumocystis* y reemplazo con Inmunoglobulina humana debe iniciarse. La confirmación del diagnóstico debe de confirmarse a través de la búsqueda en las alteraciones englobadas en la tabla 3. El trasplante de medula ósea ofrece a los pacientes la mayor probabilidad de cura; utilizando un injerto HLA compatible. En la mayor parte de los pacientes, la mieloablación no es necesaria ya que el paciente carece de Linfocitos T. adicionalmente, la mayor parte de los pacientes no requieren profilaxis versus enfermedad de injerto contra hospedero a menos que el donador no esté relacionado. La restitución de linfocitos T se observa en aproximadamente 4 meses, pero solo el 50% de los pacientes recuperan función completa de linfocitos B³⁴.

Tabla 3. Variantes en Inmunodeficiencias Combinadas Severas						
Gen	Locus	Producto del Gen y función	Presencia en			Herencia
			Cel. T	Cel. B	Cel. NK	
IL2RG	Xq13.1	Cadena y común en receptor de IL-2,4,7,9,15,21, necesaria en la activación de la señalización intracelular por <i>JAK3</i>	-	+	-	Ligado al X
ADA	20q13.11	Parte de la ruta de recuperación de purinas; necesaria para la remoción de metabolitos tóxicos que inhiben a cel. Linfoides.	-	-	-	Autosómica recesiva
JAK3	19p13.1	Tirosina cinasa importante en la diferenciación de cel. linfoides	-	+	-	Autosómica recesiva
IL7R	5p13	Receptor de IL-7 necesaria para el diferenciación del Linfocito T y activación del <i>JAK3</i>	-	+	+	Autosómica recesiva
RAG1/RAG2	11p13	Recombinasa del DNA, mediadora del DNA recombinante durante la diferenciación del Linfocito T y B	-	-	+	Autosómica recesiva
CD3δ	11q23	Esencial para el desarrollo del linfocito T	-	+	+	Autosómica recesiva
CD45	1q31-32	Tirosina cinasa, importante en la regulación de otras tirosinas cinasas en los receptores de antígenos en células B y T	-	+	+	Autosómica recesiva
Artemis	20q13.11	Involucrado en la reparación del DNA de doble cadena durante la recombinación	-	-	+	Autosómica recesiva

3.4 Otros Síndromes de Inmunodeficiencias bien definidas.

Caracterizados por defectos que deterioran por igual la función de linfocitos T o B; que es generalmente compensado ya que la afectación de las células B es parcial, o por lo contrario defectos específicos en los linfocitos T.

3.4.1 Síndrome de Wiskott-Aldrich

Es una enfermedad ligada al X que se caracteriza por inmunodeficiencia, trombocitopenia con volúmenes plaquetarios pequeños y eccema. Este síndrome resulta de mutaciones en el gen *WASP* en el locus X11p. *WASP* es una proteína involucrada en la reorganización de la actina y es importante en las interacciones entre los linfocitos T y las células presentadoras de antígenos³.

La forma clínica de presentación puede variar de la forma grave clásica a la forma moderada con trombocitopenia sin inmunodeficiencia, dependiendo de la mutación. Las muertes tempranas son secundarias a infecciones y sangrados; sin embargo, enfermedades neoplásicas y enfermedades autoinmunes pueden desarrollarse con el tiempo. La sobrevivencia generalmente no sobrepasa la adolescencia, y es especialmente rara en pacientes que no reciben tratamiento.

Los hallazgos en laboratorio que sugieren el diagnóstico son la presencia de trombocitopenia, con volúmenes plaquetarios bajos; bajas o ausentes isohemaglutininas y presencia de baja respuesta ante antígenos de polisacáridos (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*). IgM puede estar disminuida; por el contrario de IgA e IgE que están usualmente elevadas. El diagnóstico puede ser confirmado por la prueba genética en búsqueda de mutaciones en el gen WASP o su expresión^{3,4}.

3.4.2 Síndrome DiGeorge (Delección 22q11.2)

Síndrome autosómico recesivo que condiciona un defecto en el desarrollo del tercer y cuarto proceso faríngeo. Hay una variabilidad considerable en la presentación fenotípica basado en la extensión y localización de la microdelección. La incidencia se manifiesta entre 1:4000- 6000 nacimientos, y la anomalía en el cromosoma principalmente es de transferencia materna. La inmunodeficiencia secundaria es condicionada a la aplasia o hipoplasia tímica, donde la maduración de las células T ocurre. Sorpresivamente la mayor parte de los pacientes solo tienen como manifestación defectos inmunes parciales.

Las características clínicas incluyen defectos estructurales cardiacos, hipocalcemia secundario a hipoparatiroidismo, alteraciones craneofaciales distintivas, alteraciones renales e hipoplasia tímica. La presentación usualmente manifiesta falla cardíaca o hipocalcemia 24 a 48 horas postparto. El diagnóstico en ocasiones es hecho en la evaluación previa o durante la corrección quirúrgica cardíaca cuando se observa la ausencia o hipoplasia tímica en el mediastino^{2,4}.

En estudios paraclínicos normalmente muestran conteos normales a ligeramente disminuidos de linfocitos T y una función normal de los linfocitos B. en los casos raros donde se presente ausencia o linfocitos T disfuncionales, los linfocitos B y la producción de anticuerpos puede ser anormal. Con el paso del tiempo, los conteos de linfocitos T tienden a normalizarse o incrementarse con respecto a los conteos iniciales. El diagnóstico es confirmado vía hibridación de inmunofluorescencia in situ (FISH) mostrando la microdelección en el cromosoma 22⁴.

3.4.3 Ataxia-Telangiectasia.

Entidad rara, neurodegenerativa y de herencia autosómica recesiva provocada por la mutación del gen *ATM* en el locus 11q22-23 que codifica la presencia de la proteína ataxia-telangiectasia mutada (*ATM*). Proteína cinasa encargada de reparar el DNA de doble cadena y la regulación de ciclo celular.

Ataxia-telangiectasia es caracterizada por la presencia de ataxia cerebelosa progresiva, telangiectasias e inmunodeficiencia variable. Los niños afectados manifiestan en la edad preescolar lenguaje mal articulado, problemas de equilibrio así como infecciones del tracto respiratorio frecuentes. La aparición de las telangiectasias en conjuntivas y áreas expuestas (nariz, orejas y hombros) prosiguen en aparición conforme avanzan en edad. Las infecciones pulmonares son favorecidas por la debilidad muscular en los involucrados en el ciclo respiratorio, disfunción en la mecánica de la deglución y aspiraciones repetitivas. De igual forma es frecuente la aparición de neoplasias, que incluyen: linfomas y carcinomas que condicionan en la mayor parte de los pacientes la muerte entre la segunda y la cuarta década de la vida³.

En cuanto hallazgos en laboratorio se incluyen niveles especialmente altos de α fetoproteína que van incrementado paulatinamente con el tiempo y que es utilizado como fines de diagnóstico; hay deficiencia en inmunoglobulinas incluyendo niveles bajos de: IgA, IgE o IgG así como una incapacidad franca de reparar la fragmentación del DNA que se ha demostrado en estudios de microscopía electrónica. Aunque no hay tratamiento definitivo, se ha utilizado de manera agresiva Inmunoglobulina y antibioticoterapia con respuesta limitada.

3.4.4 Síndrome de Hiper IgE

También conocido como síndrome de Job es una IDP caracterizada por niveles normalmente altos de IgE (>2000IU/ml) acompañados ocasionalmente con eosinofilia, exantemas eczematosos neonatales, infecciones frecuentes con *S. aureus*, neumonías recurrentes y formación de neumatoceles acompañando como expresión fenotípica una fascies característica. Aunque la herencia no permite establecer un patrón claro, hay reportes de formas autosómicas dominantes y recesivas, aunque la mayor parte de las veces los casos son esporádicos.

La mutación subyace en un factor de transcripción específico, transductor de señalización y activador de señalización 3 (*STAT3*). Que esta altamente asociado en las formas esporádicas y recesivas del síndrome. Hallazgos clínicos acompañantes pero menos frecuentes incluyen: retraso en la caída de la dentición primaria, escoliosis, paladar alto, y osteoporosis. Como factor sumatorio a las infecciones por *S. aureus*; los pacientes tienen una incidencia alta a presentar infecciones por: *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *C. albicans*, y *P. jirovecii*.^{3,4}

El diagnóstico es difícil debido a la presentación variable, la cual se puede ir manifestando más gravemente con el incremento de la edad. La búsqueda de la mutación en el *STAT3* ayudará a confirmar el diagnóstico en especial con la presentación clínica y en edades tempranas. Los pilares del tratamiento es el uso de antibióticos de manera profiláctica y un buen cuidado de la piel. La inmunoglobulina se ha utilizado en algunos centros con algunas tasas de éxito con el fin de disminuir la frecuencia de las infecciones y la modificación de los niveles séricos de IgE.⁴⁸

3.5 Alteraciones en la regulación inmune.

3.5.1 Síndrome Linfoproliferativo ligado al X

Es una inmunodeficiencia generalmente secundaria a la infección de virus Epstein Barr (VEB), los hombres afectados desarrollan mononucleosis fulminante con síndrome hemafagocítico, falla orgánica múltiple y aplasia medular. El gen mutado (*SH2D1A/SAP/DSHP*) codifica la proteína de señalización utilizada por las células NK y linfocitos T llamada: Proteína Adaptadora SLAM (SAP).

Los niños afectados son inmunológicamente normales hasta la infección por VEB y durante la etapa aguda producen anticuerpos versus VEB. En la mayor parte de los casos la infección es fatal; aquellos que sobreviven a las etapas iniciales o aquellos que nunca habían presentado infección por VEB durante la niñez desarrollan: linfomas, vasculitis, hipogammaglobulinemias (con elevación de IgM), o inmunodeficiencias común variables en los años venideros. El estudio

genético en búsqueda de la mutación de SAP (*SH2D1A*) y pruebas para la expresión de la proteína SAP es posible. La mutación en el gen codifica a su vez para un inhibidor de la apoptosis ligado al cromosoma X (XIAP), que es un potente regulador de la homeostasis de linfocito. Las expresiones proteicas permiten establecer la confirmación del diagnóstico⁴⁸.

3.5.2 Síndrome de disregulación inmune, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al X.

Más frecuentemente conocido como síndrome IPEX, por su abreviación en ingles, es una enfermedad rara que se manifiesta con diarrea grave y diabetes insulino dependiente en los primeros meses de vida. Afecta varones y frecuentemente se acompaña de: dermatitis atópica grave, alergia alimentaria, citopenias autoinmunes, esplenomegalia e infecciones frecuentes. La mayor parte de los pacientes muere antes de los 2 años de vida debido a la desnutrición y sepsis^{3,4,48}.

Este síndrome es resultado de la mutación en el gen *FOX3* que codifica una proteína esencial para el desarrollo de los linfocitos T reguladores. Las cuentas leucocitarias e inmunoglobulinas son generalmente normales. La inmunosupresión y la suplementación nutricional puede mejorar transitoriamente el estado general de los pacientes sin embargo el pronóstico sigue siendo pobre y todos resultan en una muerte antes de los 5 años de edad. Recientemente IPEX se ha descrito asociado a mutaciones en el gen *CD25* y el receptor de alta afinidad de IL-2 (*IL2R*) que esta expresado de manera constitutiva en las células T regulatorias. Si se sospecha en IPEX la presencia de *FOXP3*⁺/*CD25*⁺ en células T regulatorias debe realizarse en no solo los hombres afectados sino en las mujeres; ya que esto ayudara a identificar pacientes afectados y portadoras de la mutación².

3.5.3 Síndrome linfoproliferativo autoinmune.

Este síndrome resulta en la mutación de genes importantes para la apoptosis de los linfocitos. El defecto más frecuentemente asociado en Fas (*CD95*) o Fas-ligando, pero otros defectos en las vías Fas han sido descritas. La presentación clínica incluye: linfadenopatía, esplenomegalia, y enfermedades autoinmunes. Ocasionalmente los pacientes refieren infecciones de repetición.

El diagnóstico se sospecha cuando las poblaciones de linfocitos, por citometría de flujo, demuestra conteos elevados de *CD3*⁺*CD4*⁻*CD8*⁻. Distintos tipos del síndrome son identificados por la respuesta de los linfocitos a la apoptosis del ligando Fas. Los pacientes son frecuentemente heterocigotos y su herencia es predominantemente autosómica dominante. El tratamiento con prednisona ocasionalmente controla la linfadenopatía, las infecciones deben ser tratadas agresivamente y en algunos casos el trasplante de medula ósea ha reportado casos de curación.

3.6 Alteraciones en la Fagocitosis

Las alteraciones en la fagocitosis incluyen anormalidades tanto en el número como en la función de los polimorfonucleares. Los defectos funcionales consisten en: Alteraciones en la adhesión, quimiotaxis o capacidad bactericida.

3.6.1 Neutropenia Congénita y Cíclica.

Definida como una cuenta de neutrófilos absolutos menor a 1500cel/ μ L en la niñez o menor de 1000cel/ μ L entre el mes de edad a los dos años. La neutropenia puede ser condicionada por la: Ausencia o defecto en las células granulocíticas, maduración no efectiva o suprimida en la serie mieloide, disminución en la citosinas hematopoyéticas (GM-CSF, -CSF) o incremento en la apoptosis celular, destrucción y/o consumo.

Las causas más graves de neutropenia congénita incluyen la disgénesis reticular (Leucocitosis congénita), Síndrome de Kostmann (Neutropenia severa con defectos en la maduración de la célula progenitora), Síndrome de Shwachman, neutropenia cíclica y disgranulopoyesis. Mutaciones genéticas se han identificado para entidades sindrómicas como: Kostmann, Shwachman y Chédiak-Higashi entre otras¹⁸.

Las infecciones bacterianas graves y fúngicas son la complicación más significativa de la neutropenia. Aunque el riesgo es mayor cuando la cuenta desciende a menos de 500cel/ μ L, la susceptibilidad es variable y depende de la reserva medular y asociación a otras enfermedades⁴⁸.

3.6.2 Enfermedad Granulomatosa Crónica.

Es causado por un defecto en cualquiera de los genes codificantes del complejo Nicotinamina-Adenina-Dinucleotido-Fosfato-Oxidasa (NADPH) la cual provoca una generación inadecuada de radicales peróxido y superóxido durante la fagocitosis. La mayor parte de los casos muestran una herencia ligada al X pero formas autosómicas recesivas también se han descrito²².

La presentación clásica muestra la formación frecuente de abscesos en el tejido subcutáneo y ganglios linfáticos, generados principalmente por microorganismos catalasa positivos debido a que pueden metabolizar el peróxido de hidrógeno previniendo su destrucción en la vacuola fagocítica. Linfadenopatías, y hepatoesplenomegalia son encontrados en la exploración física frecuentemente observándose granulomas al estudio histológico^{18,21,36}.

El diagnóstico es confirmado por la falla en la generación de peróxido utilizando el citómetro de flujo en ensayo DHR o ante la falla de producción de superóxido en la prueba de nitroazul de tetrazoleo. Ambas pruebas pueden demostrar casos portadores de la enfermedad ligada al X. El tratamiento puede involucrar desde antifúngicos o antibióticos de manera profiláctica, así como la administración de INF γ de manera subcutánea^{19,21}.

3.6.3 Defectos en la Adhesión Leucocitaria.

La capacidad de las células fagocíticas para entrar a los sitios periféricos en donde se encuentra la infección es crítico para la defensa celular efectiva. En los defectos caracterizados en la adhesión leucocitaria son las alteraciones en las proteínas que permiten la adhesión y migración por la pared del vaso sanguíneo las que previenen que dichas células lleguen al sitio de la infección.

El defecto de adhesión leucocitaria tipo 1 es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en la cadena común $\beta 2$ de la familia de las integrinas (CD18) localizado en el cromosoma 21q22.3. Estas mutaciones provocan defecto en la migración, adhesión, fagocitosis e inmunidad dependiente de anticuerpos en los neutrófilos. Por el contrario en la enfermedad tipo 2 representa una enfermedad mucho menos frecuente, de herencia autosómica recesiva originado por un error innato del metabolismo de la fucosa que genera la expresión anormal de leucocitos Sialil-Lewis X (CD15s), que une las selectinas al endotelio vascular. El fenotipo es similar al tipo 1, con infecciones de repetición, falta de formación del pus, pobre cicatrización y en concreto el tipo 2 presenta baja estatura, fascies dismórfica y retraso en el desarrollo. El diagnóstico se confirma por citometría de flujo en búsqueda del CD15s.³⁶

3.6.4 Candidiasis Mucocutánea Crónica

Hay dos formas de esta entidad, la primera sigue un patrón de herencia autosómica dominante y se caracteriza por la presencia de infecciones candidiásicas aisladas en piel, uñas y membranas mucosas y que no es secundaria a otras causas. La candidiasis mucocutánea crónica primaria comúnmente se presenta como un síndrome aislado. El defecto inmunológico es desconocido pero el pronóstico es bueno con la terapia antifúngica.³⁶

La forma autosómica recesiva está asociada a autoinmunidad, también conocida como síndrome de poliendocrinopatía, candidiasis y displasia ectodérmica. Se caracteriza por infecciones candidiásicas de repetición, defecto de los linfocitos T en su respuesta versus *Cándida*, endocrinopatías autoinmunes y distrofias ectodérmicas. Este espectro autosómico recesivo es originado por mutaciones en el gen que codifica para una proteína reguladora de transcripción llamada regulador autoinmune (AIRE) que es crítica para el desarrollo normal del timocito.

3.7 Defectos en el Complemento.

El complemento contribuye a la inmunidad innata y facilita la inmunidad mediada por anticuerpos a través de la opsonización y reclutamiento de las células fagocíticas. El complemento incluye tres rutas de interacción enzimática: clásica, alterna y de las lectinas. Las tres rutas provocan la escisión de C3 y la resultante promoción de la inflamación, eliminación de patógenos y promoción en la participación del sistema inmune. La activación del complemento ocurre a través de productos bacterianos, y la unión de anticuerpos como el IgM e IgG_{1,3,37}.

3.7.1 Defectos en componentes del complemento.

Las deficiencias de estas unidades (C1-C9) son heredadas de forma autosómica codominante donde cada padre contribuye aportando un gen mutado. Los niveles séricos de los componentes del complemento tienden a presentarse en niveles cero, o cercanos a él, en pacientes afectados. Las deficiencias de C1, C2 y C4 predisponen a infecciones pero son igualmente agrupados a la presencia de enfermedades autoinmunes, como el Lupus Eritematoso Sistémico. Pacientes homocigotos para deficiencia de C2 pueden presentar a cualquier edad pediátrica sepsis o infecciones bacterianas invasivas graves por gérmenes como: *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. En el caso de deficiencia de C3 los pacientes manifiestan infecciones piógenas graves debido a

la participación de C3 en la vía clásica y alterna. En el caso de defecto del complejo de ataque de membrana (C5, C6, C7, C8 y C9) o de properdina resulta en infecciones repetitivas gonococcicas invasivas.³⁷

En el caso del complejo de unión Lectina-Manosa (MBL) y ficolinas 1,2 y 3; las cuales sirven como parte de la identificación de la vía de las lectinas, permiten que se lleve a cabo el reconocimiento de los carbohidratos de membrana en los microorganismos. La deficiencia de MBL ha sido vinculada a un alto riesgo de infecciones invasivas en la infancia. La deficiencia puntual de Ficolina 3 de igual forma ha sido asociada a infecciones graves.⁴⁸

3.8 Defectos en la Inmunidad Innata

En general son condiciones raras cuyo defecto subyacente es dependiente de inmunoreceptores o potencialización de la respuesta inmune, dejando en la mayor parte de las entidades los sistemas linfocitarios avanzados intactos. Muchas de estas condiciones se asocian a problemas cutáneos.

2.8.1 Inmunodeficiencia dada por la mutación del Modulador Esencial del Factor Nuclear κB

Secundaria a la mutación del gen codificante Modulador Esencial del Factor Nuclear κB (NEMO) es un síndrome ligado al X en donde los pacientes presentan displasia ectodérmica (alteración en piezas dentarias, implantación aberrante del cabello, glándulas sudoríparas aberrante u ausentes) y defectos de los linfocitos T y B. Muchas de las mutaciones son fatales in útero. Algunas portadoras mujeres presentan *Incontinentia pigmenti*.^{3,4}

Como resultante de la mutación hay una señalización errónea en los inmunoreceptores en laboratorio se observa hipogammaglobulinemia y pobre producción de anticuerpos. Al evaluar de la función linfocitaria esta tiende a ser aberrante; sin embargo los conteos de linfocitos T y B tienden a ser normales².

3.9 Desordenes Autoinflamatorios

Más allá de predisposición a infecciones, la mayor parte de estas entidades desarrollan un proceso inflamatorio excesivo. Varias enfermedades manifiestan síndromes febriles periódicos e involucro de varios órganos condicionando daño a largo plazo (p. ej. depósito de amiloide).

3.9.1 Fiebre Mediterránea Familiar.

Proceso autoinflamatorio causado por la mutación del gen MEFV, el cual codifica para una proteína de 781 aminoácidos llamada pirina. También se la ha llamado: Poliserositis paroxística familiar, peritonitis periódica, poliserositis benigna de repetición y Enfermedad de Siegal-Cattan-Mamou.^{3, 48}

Hay 7 tipos de manifestaciones o ataques. 90% de los pacientes tienen su primera manifestación clínica antes de los 18 años, todos desarrollan episodios que oscilan entre 2 a 4 horas hasta 4 días de inflamación y fiebre localizado en órgano de choque o blanco.

Virtualmente todos los casos son secundarios a la mutación del gen MEFV localizado en el Cromosoma 16, siendo los exones afectados principalmente: 2, 3, 5 y 10. La función de la pirina, proteína codificada, no ha sido del todo establecida, aparentemente tiene funciones supresores en la activación de las caspasas, principalmente caspasa 1, esta misma estimula la producción de la Interleucina 1 β .^{3,4}

Conforme a las definiciones anteriormente descritas así como la fisiopatogenia esclarecida en diversas entidades, no es difícil comprender que de las manifestaciones clínicas más comunes sean las infecciones de las vías respiratorias de manera repetitiva. La neumonía, jugando un papel preponderante en ellas, en especial en las inmunodeficiencias humorales. Varias series han reportado el predominio de gérmenes encapsulados tales como: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus. Bordetella pertussis*¹² también es un agente predominante en afección respiratoria en especial en niños con Inmunodeficiencia común variable⁵. Lo anterior explicándose en una falla en la producción de IgG versus antígenos específicos de la cápsula bacteriana.

Los estudios de imagen observados en pacientes con IDP e infecciones de la vía respiratoria son similares a los hallazgos observados en pacientes inmunocompetentes aunque estos tienden a presentar lesiones más extensas, o bien presentar secuelas de infecciones previas, tales como fibrosis o bronquiectasias²¹.

Las neumonías bacterianas se manifiestan principalmente como un foco con tendencia a la consolidación con una localización lobar o segmentaria, así como no es infrecuente observar la cavitación de la lesión, independientemente del grupo etéreo. Pacientes con defectos en la inmunidad humoral también tiene mayor riesgo a presentar infecciones por *Rhinovirus* frecuentes y de manifestación más prolongada, como puede ocurrir con coinfección con otros virus tales como: Varicela, Herpes simplex y Citomegalovirus³⁵.

Esporádicamente organismos oportunistas como: *Pneumocystis jirovecii*, *Mycobacterium tuberculosis*, y una amplia variedad de hongos puede encontrarse en IDP especialmente en aquellas cuyo defecto radique en la inmunidad humoral; secundario a modificaciones en la inmunidad celular y humoral¹².

En los pacientes con síndrome de hiper-IgE esta descrito el riesgo que presenten infecciones repetitivas por *Staphylococcus aureus*. La recurrencia de los cuadros puede resultar en la formación de bronquiectasias o neumotocelos; y estos a su vez favorecer la presencia de infecciones en cuadros próximos particularmente por hongos³⁵

3.10 Daño pulmonar en las IDP

En las IDP las infecciones repetitivas, especialmente por bacterias piógenas, sobrellevan a un daño pulmonar permanente. La agresión a la vía aérea se puede manifestar de diversas formas: atrapamiento aéreo, engrosamiento en la pared bronquial, fibrosis pulmonar y bronquiectasias/neumatoceles²².

Particularmente en hipogammaglobulinemia el desarrollo insidioso y progresivo de las bronquiectasias es diagnosticada tardíamente y como resultante el daño pulmonar es importante condicionando una enfermedad pulmonar terminal que conllevaba a la muerte de los pacientes en la adolescencia temprana. Por lo anterior, la detección primaria es esencial para evitar la progresión del daño pulmonar y el deterioro de la función respiratoria con manejo agresivo con: antibióticos, fisioterapia y altas dosis de inmunoglobulinas. Esta realidad es compartida por varias IDP; en el caso de agammaglobulinemia ligada al X se observa en establecimiento mas temprano del daño pulmonar versus inmunodeficiencia común variable. Sin embargo una vez establecidas las bronquiectasias no aparenta existir diferencia en el patrón o severidad de las mismas^{12,21}.

De igual forma los pacientes con deficiencia de IgA, aunque tienen menor riesgo de presentar infecciones bacterianas, por su capacidad de generar inmunoglobulinas IgG, las bronquiectasias también son observadas; en especial en casos sintomáticos, aunque no en la severidad que se observa en agammaglobulinemia ligada al X y la común variable²³.

3.10.1 Enfermedad pulmonar intersticial

Esta entidad es la más frecuentemente encontrada en IDP. Hay un amplio espectro de manifestaciones tanto: patológicas y radiológicas, los patrones más graves se han reportado en Inmunodeficiencia Común Variable. Particularmente la enfermedad pulmonar intersticial es una respuesta no específica al daño pulmonar, en el contexto de las IDP, concretamente en las inmunodeficiencias con alteraciones en la función humoral se observa como consecuencia de las infecciones repetitivas, manifestándose como: obstrucción bronquial crónica, fibrosis pulmonar o presencia de bronquiectasias. Se han establecido diversas teorías para la formación de las mismas²⁵.

La fibrosis pulmonar como integrante del grupo de enfermedades pulmonares intersticiales usualmente no es común en la población pediátrica; la mayor parte de los pacientes recién diagnosticados suelen presentarse entre los 50 a 70 años de edad, por lo que su presentación en pacientes pediátricos siempre es atípica y se correlaciona a un daño pulmonar crónico y extenso²⁴.

La patogénesis, aunque no del todo bien definida, es precipitada por un daño inflamatorio que condiciona en la vía aérea, concretamente en el alveolo; la apoptosis de los neumocitos tipo I, que al estar ausentes condiciona una proliferación no controlada de las células progenitoras; neumocitos tipo II. Estas células identificadas en las primeras fases de regeneración epitelial alveolar, instauran secundariamente la proliferación de células del estroma que pudiesen virar el proceso de reepitelización a fibrosis.²² Esta forma "anormal de cicatrización" en el pulmón condiciona la migración de fibroblastos con la regulación y liberación al alza de marcadores que

facilitan la migración de fibroblastos y su diferenciación hacia miofibroblastos; así como un lecho alveolar rico en citocinas fibrogénicas y presumiblemente bajos niveles de apoptosis miofibroblástica. Esta entidad condiciona una proliferación al alza de células atraídas hacia la membrana basal alterando la misma e impidiendo la adecuada señalización negativa que detenga la proliferación celular ante el estímulo infeccioso, ya sea continuo o intermitente. De la misma forma la remodelación vascular secundaria contribuye a la fibrogénesis ante factores proangiogénicos y extravasación de citocinas inflamatorias, condicionando formación de nuevos vasos e incrementado los cortos circuitos que alteran la relación ventilación /perfusión.

Radiológicamente las anomalías pueden ser desde una radiografía de tórax normal en fases iniciales o bien, radiopacidades reticulares, reticulonodulares bilaterales y en algunos casos, se observan radiopacidades en parches con un patrón en vidrio despulido que pueden aparecer tanto unilateral como bilateralmente. Hay en casos más graves imágenes que progresan a un patrón en panal de abeja y pérdida del parénquima pulmonar que se observa mayoritariamente en los lóbulos inferiores. La Tomografía Pulmonar de Alta Resolución es hasta el momento, el estándar de oro para el diagnóstico, la sensibilidad oscila del 60 al 80% con una especificidad mayor al 95%. Las imágenes observadas en la tomografía siguen en un patrón radiológico similar al observado en la radiografía de tórax. Pueden presentarse en parches, con una distribución periférica y en regiones basales de ambos hemitórax, siendo esta última las localizaciones más frecuentemente encontradas en población pediátrica^{21,23,24,25}.

Las bronquiectasias son la dilatación permanente de los bronquios cartilaginosos segmentarios y subsegmentarios; mayoritariamente localizados en el lóbulo inferior, en la llingula y en el lóbulo medio. Es una de las complicaciones más serias de una agresión permanente o repetitiva al parénquima pulmonar causado en la mayor parte de los casos de agentes infecciosos manifestado mayoritariamente como neumonía. Las bronquiectasias pueden presentarse de dos formas: un proceso local o focal de obstrucción de un lóbulo o del segmento de un pulmón o un proceso difuso que implica zonas no limitadas de ambos pulmones, a menudo esta modificación dinámica de las vías aéreas y del transporte mucociliar provoca el debilitamiento de la pared de los bronquios condicionando que estas se colapsen durante la espiración disminuyendo así el flujo aéreo y favoreciendo la retención de secreciones más espesas que aumentan la obstrucción. La disminución de la ventilación en los alvéolos dependientes de los bronquios dañados y las anastomosis entre las circulaciones bronquial y pulmonar desencadenan un desequilibrio en la relación ventilación perfusión e hipoxemia secundaria.

Aunque no hay estudios de pacientes en las etapas muy tempranas de las bronquiectasias, los hallazgos en pacientes con esta patología dan importancia al aumento del número celular y de los mediadores de la respuesta inflamatoria. Biopsias de la mucosa bronquial revelan la infiltración por neutrófilos y linfocitos T; el esputo expectorado tiene aumentadas las concentraciones de elastasa, el factor de necrosis tumoral (TNF), de interleucina-8 y de las prostaglandinas. La clasificación más utilizada es la de Lynne Reid realizada de acuerdo a los hallazgos broncográficos y anatomopatológicos, que se ha traspolado a los hallazgos radiológicos. Según esta clasificación las bronquiectasias se dividen en tres tipos.

Bronquiectasias cilíndricas o tubulares: caracterizada por bronquios con contornos regulares, diámetro distal algo dilatado y la luz bronquial se halla ocluida por tapones mucosos.

Bronquiectasias varicosas: Se caracteriza por la presencia de vías aéreas más dilatadas y con contornos irregulares por la presencia de constricciones fibrosas localizadas irregulares.

Bronquiectasias quísticas o saculares: Estos sacos se encuentran llenos de moco. Se caracterizan por la dilatación progresiva hacia la periferia de las vías aéreas, que terminan en grandes quistes, sacos, o como racimos de uvas (este hallazgo es siempre indicativo de la forma más severa de bronquiectasia).

Las bronquiectasias oscilan entre los 4 a 15mm de diámetro; más de 15 mm por definición se considera como neumatocele. De igual forma puede acompañarse, o no de adenomegalias parahiliares, predominantemente en lóbulos superiores, aunque en casos más graves presencia de derrames pleurales también se han descrito^{43,44}.

La TACPAR es el estudio mas útil hasta el momento, considerándose de igualmente el estándar de oro para la detección, y características de las bronquiectasias, aunque estas pueden ser diagnosticadas en casos mas graves de igual forma mediante radiografía de tórax; y ha visto su utilidad especialmente para observar la longitud de las mismas cuando se localizan en lóbulos medios e inferiores. De igual forma, en algunos pacientes se observan engrosamiento de la pared bronquial sin dilatación que se considera como signo temprano de inflamación. El cual evidentemente puede progresar a bronquiectasias. Los tapones de moco son frecuentemente observados; considerándose de igual forma un signo de inflamación temprano que conjunto con el engrosamiento de la pared bronquial son entidades potencialmente reversibles pero que pueden progresar al desarrollo de alteraciones estructurales irreversibles de la vía aérea, por lo cual se ha identificado estos datos como punto clave para el inicio de la intensificación del manejo médico y rehabilitación pulmonar para disminuir y/o frenar la progresión a bronquiectasias⁴⁴.

El origen de los síntomas respiratorios así como el deterioro de la función pulmonar está más relacionado a la enfermedad pulmonar intersticial que a las infecciones. Ante la sospecha diagnóstica o hallazgos sugerentes de este daño pulmonar observados en radiografías de tórax; el papel preponderante de la Tomografía Pulmonar de Alta Resolución (TACPAR) se hace presente, considerándose este estudio como estándar de oro, es especialmente útil en los niños afectados, ya que este estudio permite observar con mejor claridad tanto la extensión; como en el reconocimiento de las alteraciones para iniciar, aun en casos tempranos, terapéutica agresiva de fisioterapia pulmonar para evitar la progresión del daño^{25,26,27}.

Tras revisar la literatura y ante los trabajos disponibles hasta el momento de elaboración de esta tesis, no se ha encontrado trabajo o publicación a nivel mundial que muestre una correlación científica ante el retraso en el diagnóstico de IDP y el daño pulmonar en los pacientes. De manera arbitraria los diversos autores que han correlacionado función pulmonar con hallazgos radiológicos, o la gravedad y progresión del daño pulmonar en diagnósticos englobados en las IDP suponen que ante mayor tiempo de retraso en el diagnóstico mayor será el daño observado. Sin embargo, no se cuenta con ninguna aseveración que pueda confirmar dicha afirmación generalizada en la literatura mundial^{21,25,27}.

De igual forma hasta el momento no existe ningún estudio latinoamericano que mencione la cantidad de infecciones pulmonares, como manifestación infecciosa más frecuente en diversos estudios internacionales, en los pacientes con inmunodeficiencias primarias previas a su diagnóstico; ante los reportes multinacionales, solo se ha traspulado de forma arbitrariamente la epidemiología reportada en Europa^{25,27}.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La literatura ha establecido de manera arbitraria el retraso en el diagnóstico de IDP con una mayor progresión en el daño pulmonar, sin embargo no se hay ningún estudio que brinde información epidemiológica sobre la medición objetiva del tiempo del diagnóstico de las IDP y de su correlación con tratamiento inicial al daño pulmonar crónico lo cual puede mejorar la morbi mortalidad de los pacientes, el cual es un condicionante muy importante de la calidad de vida. El realizar este estudio ayudará a conocer el impacto del porcentaje de diagnóstico y evitar progresión del daño pulmonar con el fin de mejorar la calidad de vida de dichos pacientes.

5. JUSTIFICACIÓN.

A pesar de que a nivel internacional ya están establecidos los protocolos de diagnóstico y tratamiento de las IDP con resultados en cuanto a sobrevida y complicaciones no es posible reproducir estos resultados en todos los países. Existen pacientes con IDP que mueren y no cuentan con un diagnóstico establecido, y a pesar de que no todos los centros de atención cuentan con las herramientas diagnósticas necesarias, la sospecha diagnóstica en ocasiones tiende a ser suficiente para la referencia a unidades especializadas en México. A pesar de que el HIMFG es una unidad de tercer nivel y cuenta con los instrumentos básicos necesarios para su diagnóstico y tratamiento, no se cuenta con ningún estudio que brinde información epidemiológica sobre la medición objetiva del tiempo de diagnóstico de las IDP y de su correlación al daño pulmonar crónico, de igual forma permitirá cuantificar objetivamente el retraso en el diagnóstico del inicio de los síntomas repercute en la presencia de daño pulmonar crónico.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo General:

Conocer si el retraso en el diagnóstico médico de IDP a partir del inicio de los síntomas se relaciona con el número de neumonías y la probabilidad de daño pulmonar al momento del diagnóstico.

6.2 Objetivos particulares:

Conocer si hay algún grupo de IDP, según los establecidos por la IUIS, que presente mayor asociación al daño pulmonar con el retraso del diagnóstico.

Conocer si particularmente algún grupo de IDP, según los establecidos por la IUIS, presenta mayor cantidad de neumonías previas a su diagnóstico.

7. HIPÓTESIS.

El retraso en el diagnóstico de IDP en niños aumenta en el riesgo de presentarse daño pulmonar crónico al momento de su diagnóstico.

8. METODOLOGÍA.

8.1 Diseño del estudio

El diseño del estudio es de tipo observacional, longitudinal, descriptivo, retrospectivo.

8.2 Criterios de selección

- **Población objetivo:** Pacientes pediátricos con diagnóstico de Inmunodeficiencias Primarias.
- **Población elegible:** Pacientes conocidos en el HIMFG a partir del 01 Enero del 2001 a 31 Diciembre del 2011
- **Criterios de inclusión:**

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, menores de 18 años, con diagnóstico de primera vez, o referido de alguna otra institución con el diagnóstico de IDP englobados en los 8 grupos propuestos por IUIS 2009; clasificados en el archivo clínico bajo el Catálogo Internacional de Enfermedades 10 (CIE-10). En el caso de que los pacientes contaran con un diagnóstico ya previamente establecido por alguna otra Institución, éste se debería de confirmar en nuestra Institución mediante la evaluación clínica.

Pacientes que contarán con el historial de haber presentado infecciones de vías respiratorias, englobado como: faringitis, otitis media y neumonía, previo a su diagnóstico con IDP.

Pacientes con diagnóstico de IDP que al momento de diagnóstico contarán con estudios radiológicos, radiografía de tórax o tomografía pulmonar con ventana pulmonar, cuyas descripciones estén asentadas en las notas clínicas o reportes generados por el servicio de Radiología e Imagen del HIMFG; o en su caso, que existiesen los estudios radiológicos física o electrónicamente en el archivo radiológico del paciente.

- **Criterios de exclusión:**

Pacientes que en su expediente no contenga la información necesaria o incompleta (por ejemplo, que no se cuente con alguno de los tomos del expediente, etc.).

Pacientes que contaran con el diagnóstico de IDP pero que no contarán con estudios o archivo radiológico (Radiografía de tórax, tomografía pulmonar) al momento de su diagnóstico.

Pacientes que se conocieran con IDP y que de manera concomitante padecieran alguna otra enfermedad crónica que favorecieran el daño pulmonar (por ejemplo, fibrosis quística, enfermedades neoplásicas a nivel pulmonar (tanto primarias como metástasis), Lupus Eritematoso Sistémico, Granulomatosis de Wegener, etc.)

- **Criterios de eliminación:**

Al tratarse de un modelo retrospectivo no aplica dicho criterio.

8.3 Material y métodos.

Se realizó la revisión de expedientes en el Archivo Clínico del HIMFG tomando los registros de los pacientes (desde el nacimiento hasta menores de 18 años) bajo los diagnósticos de inmunodeficiencias primarias en el espectro de enfermedades contenidas en los 8 grupos propuestos por la IUIS en los últimos 10 años. Dado que el catálogo de clasificación del archivo clínico en el HIMFG se basa en las claves estipuladas en el Catálogo Internacional de enfermedades (CIE-10). Se utilizó cada una de las claves, catálogos e índices de dichas enfermedades como búsqueda y tamizaje de los casos identificados; las definiciones y características clínicas de los diagnósticos fueron aclarados previamente en el marco teórico.

Una vez identificados los casos, se corroboraba que los expedientes contaran con los datos e información epidemiológica necesaria para el estudio contenida en el instrumento de captura tales como: sexo, edad, lugar de procedencia, fecha de inicio de los síntomas, síntomas respiratorios previos al diagnóstico, eventos neumónicos previos al diagnóstico, fecha de diagnóstico, fecha de estudios radiológicos al diagnóstico, etc. Mismos que se registraban en el instrumento diseñado para la obtención de información. (Anexo 1).

Se utilizó los datos asentados en el expediente de infecciones respiratorias, englobadas como: faringitis, otitis media y neumonías, aun cuando estas fueran referidas previo a su ingreso a nuestra institución pero estuvieran asentadas en la historia clínica o notas de ingreso del paciente.

Tras la revisión y llenado de la herramienta de captura se procedía a corroborar la evidencia de los estudios radiológicos al momento del diagnóstico. En caso de no contar con evidencia asentada en el expediente. Se procedía a confirmar la existencia o no de los estudios en el

archivo radiológico tanto físico como electrónico de nuestra Institución mediante el registro de los pacientes al momento del diagnóstico.

Los exámenes radiológicos de los pacientes fueron reevaluados independientemente del diagnóstico radiológico previo por la Dra. Bertha Lilia Romero Beizabal, jefa del departamento de Tomografía, adscrita al Departamento de Radiología e Imagen del HIMFG ante la búsqueda de lesiones englobadas como: fibrosis pulmonar, daño intersticial, bronquiectasias y necrosis, bajo las definiciones previamente asentadas en el marco teórico. De esta forma los pacientes eran clasificados como: con daño pulmonar y sin daño pulmonar, Dicha interpretación era detenida en el instrumento de captura diseñado para los fines de esta investigación.

Finalmente toda la información era respaldada tanto en físico como electrónicamente para su posterior análisis estadístico.

8.4 Análisis Estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico IBM SPSS 10. Las variables categóricas se expresaran en porcentajes y las cuantitativas en forma de mediana y rango intercuartil. Se realizaron pruebas estadísticas de dispersión y tendencia central: medias, desviación estándar e intervalos de confianza. Ante una muestra de distribución no normal, las variables se evaluaron ante pruebas no paramétricas: Chi cuadrada, y Rho de Spearman.

8.5 Definición de variables.

Mismos que se desglosan en la tabla 4; estableciéndose el número, nombre y tipo de variable.

No	Nombre de la variable	Tipo de variable
1	Edad	Cuantitativa continua
2	Sexo	Cualitativa dicotómica
3	Registro	Cualitativa ordinal
4	Edad al inicio de los síntomas (meses)	Cuantitativa continua
5	Edad al diagnóstico (meses)	Cuantitativa continua
6	Diferencia de tiempo del inicio de síntomas al diagnóstico (meses)	Cuantitativa continua
7	Faringitis previa al diagnóstico	Cualitativa dicotómica
8	Otitis previa al diagnóstico	Cualitativa dicotómica
9	Número de Neumonías previas al diagnóstico	Cuantitativa discreta
10	Patrón radiográfico	Cualitativa
10	Daño pulmonar	Cualitativa dicotómica
23	Fallecimiento	Cualitativa dicotómica

Tabla 4. Descripción de variables en el estudio

9. RESULTADOS

Tras el tamizaje por diagnóstico principal o secundario realizado en el departamento de Bioestadística del Archivo Clínico del HIMFG se obtuvieron 162 casos englobados dentro del catálogo de enfermedades CIE-10 correspondientes a IDP, mismas que se encontraban contenidas dentro de los 8 grupos propuestos por la IUIS en 2009. De los cuales, quedaron resultantes una muestra de 48 casos útiles (39%), la mayor parte de eliminación fue por no contar con estudios radiológicos,

para el estudio tras el resto ser eliminados por no cumplir con los criterios previamente descritos.

La distribución por género fue de 45.8% para masculinos (n=22) y 54.1% para femeninos (n=26). Al considerar los 8 grupos de IDP de la IUIS, las frecuencias se reportan como: Deficiencias de anticuerpos, con el 54.3%, alteración de la fagocitosis con 10.4%, síndromes con inmunodeficiencias bien definidos con 25.1%, alteración combinada de células B y T con 8.3%, deficiencia de complemento 2.1%, de los grupos restantes aunque no se encontraron pacientes para fines del estudio, en la revisión de expedientes se identificaron casos incluidos en los grupos restantes que al no contar con los criterios fueron excluidos de la investigación. En la muestra obtenida la distribución por diagnóstico se engloba en la siguiente la tabla 4

Tabla 4. Frecuencias por enfermedad						
Enfermedad	Fem	Mas	Total	Porcentaje	Int. Conf.-	Int. Conf.+
Inmunodeficiencia Común Variable	4	3	7	14.6	4.6	24.6
Enfermedad Granulomatosa Crónica	2	2	4	8.3	0.5	16.2
Sx. Di George	5	2	7	14.6	4.6	24.6
Sx. Wiskott-Aldrich	3	0	3	6.2	-0.6	13.1
Deficiencia de IgA	1	2	3	6.2	-0.6	13.1
Hipogammaglobulinemia no especificada	4	3	7	14.6	4.6	24.6
Agammaglobulinemia lig. X	0	6	6	12.5	3.1	21.9
Deficiencia Complemento	1	0	1	2.1	-2.0	6.1
Inmunodeficiencia Combinada Severa	3	1	4	8.3	0.5	16.2
Síndrome Hiper IgE	3	1	4	8.3	-2.0	6.1
Ataxia Telangiectasia	1	0	1	2.1	-2.0	6.1
Deficiencia subclases de IgG	0	1	1	2.1	-2.0	6.1
Síndrome Hiper IgM	2	1	3	6.2	-1.5	9.8
Neutropenia Congénita	0	1	1	2.1	-2.0	6.1
Totales	26	22	48	100		

Como producto de la captura de información obtenida para la realización de este estudio se tomaron las siguientes variables: Género, enfermedad, edad de inicio de los síntomas (en meses), edad al diagnóstico (en meses), tiempo de retraso en el diagnóstico desde el inicio de los síntomas (en meses), presencia de faringitis, otitis, número de neumonías previas al diagnóstico, evidencia de daño pulmonar por radiografía o tomografía y evidencia de fallecimiento, en caso de contar con ella. Las frecuencias y medias obtenidas se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Estadístico descriptivo de la muestra.						
	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico
Edad al inicio de síntomas	48	71	1	72	17.9167	20.57662
Edad al diagnóstico	48	152	4	156	42.5208	37.01006
Diferencia de edad	48	82	2	84	24.6042	20.32579
No. Neumonías	48	13	1	14	5.29	2.996
N válido	48					

Nota: Las edades se expresan en meses; el número de neumonías se expresa en números absolutos

Cabe destacar la presencia de los altos rangos de variabilidad entre la muestra; en primer hecho, la edad mínima del inicio de los síntomas fue al mes de edad y siendo como punto más alto 72 meses equivalente a los 6 años de vida. De igual forma la media de edad al diagnóstico en toda la población es equivalente a 3 años 8 meses; mientras que el tiempo transcurrido al diagnóstico desde el inicio de los síntomas fue equivalente a 2 años 5 meses.

Cuando se dividieron los datos por enfermedades, quienes mostraron edades más tempranas al momento del diagnóstico fueron las enfermedades contenidas en los síndromes con inmunodeficiencias bien definidas (Wiskott-Aldrich, Síndrome DiGeorge, Síndrome Hiper IgE, Ataxia-telangiectasia) mientras que por el contrario; las enfermedades contenidas por deficiencia de anticuerpos no sólo mostraron edades más tardías en el inicio de los síntomas sino también una mayor diferencial en edad al momento del diagnóstico; siendo la deficiencia de subclases de IgG la que mostró un mayor retraso en el mismo. Estas relaciones son mostradas en el gráfico 1, expresándose los máximos y mínimos en el gráfico por las medias de cada enfermedad.

Cuando se parearon los resultados por género y la presencia de infecciones de vías respiratorias, en general no se encontraron diferencias entre ambos. Los pacientes femeninos de toda la muestra, reportaron el antecedente en el 63.6% para faringitis mientras que los masculinos solo fueron positivos al 36.4%; las frecuencias por diagnósticos se muestran en el gráfico 2. En el caso de otitis, las relaciones se mantuvieron más homogéneas siendo positivo para los pacientes femeninos en el 52.5% y para los masculinos en el 47.5%, las frecuencias por enfermedad se muestran en el gráfico 3. En cuanto a neumonías el 100% de los casos, independientemente del género tuvieron como positivo el antecedente previo al diagnóstico.

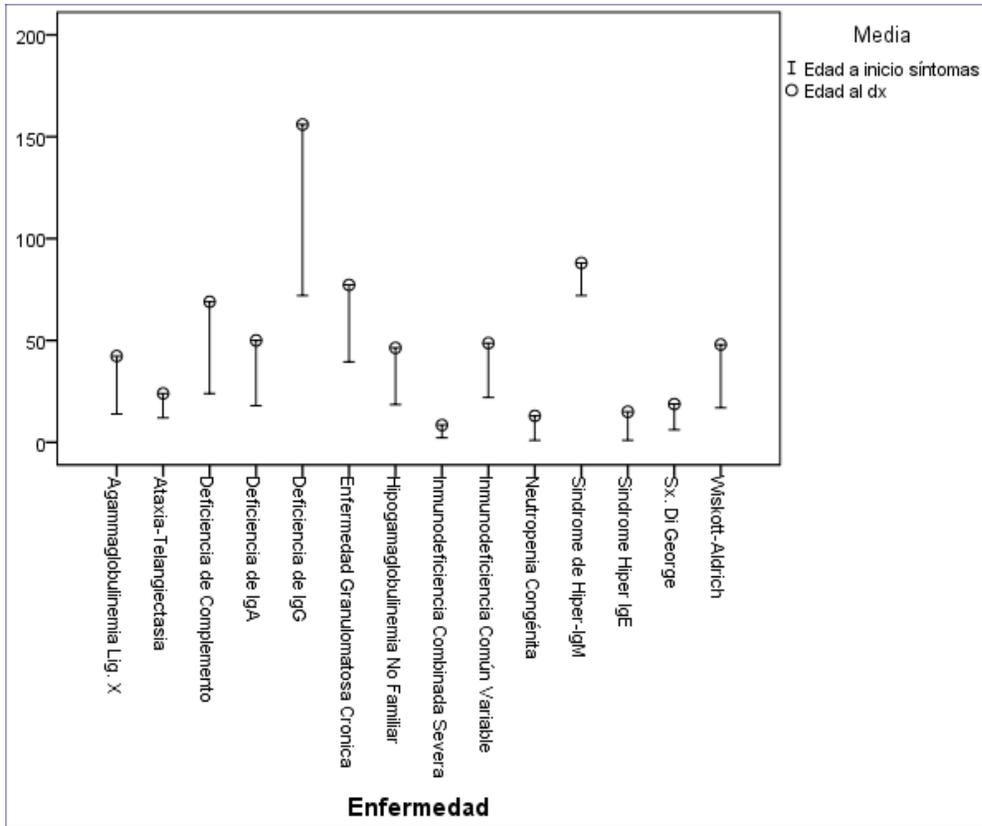


Gráfico 1. Relaciones entre medias de edad al inicio de síntomas y al diagnóstico por enfermedad; la edad es expresada en meses.

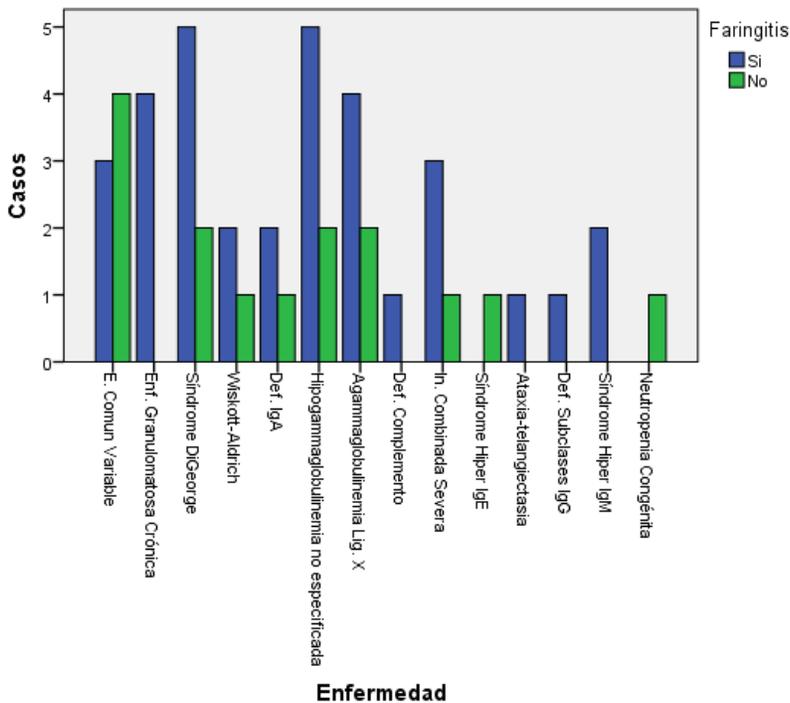


Gráfico 2. Distribución de faringitis previas al diagnóstico por enfermedad.

De igual forma hay claras evidencias de retraso en el diagnóstico, tal y como se evidenciaba en el párrafo previo, e indirectamente se muestra en el gráfico 1; la media de tiempo para el diagnóstico desde el inicio de los síntomas en la muestra corresponde a 2 años 5 meses, observándose de igual forma entre la frecuencias de la muestra un mínimo de 2 meses y un máximo de correspondiente a 7 años, con un rango entre ambos puntos de 6 años 7 meses. El resto de variables descriptivas se engloban en la tabla 6.

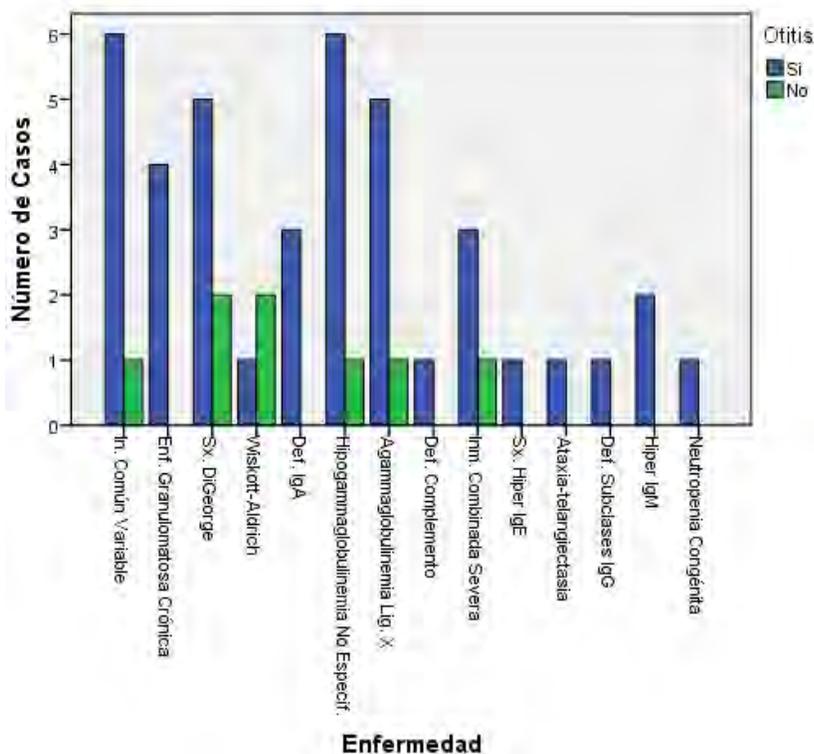


Gráfico 3. Distribución de otitis previas al diagnóstico por enfermedad estudiada

		Diferencia meses al Dx.
N	Válidos	48
	Perdidos	0
Media		24.60
Mediana		16.00
Varianza		413.13
Rango		82.00
Mínimo		2.00
Máximo		84.00
Percentiles	25	8.00
	50	16.00
	75	37.00

Nota: el tiempo es expresado en meses

Cuando se interrelaciona el número de neumonías por el total de la muestra, la media obtenida es de 5.29, la frecuencia mínima reportado por paciente fue 1 neumonía y el máximo de la muestra fue 14, siendo inmunodeficiencia combinada severa. Sin embargo, cuando se analiza las medias por las 14 enfermedades identificadas, se demuestran datos interesantes; entre los 14 diagnósticos las medias de neumonías por grupo en orden decreciente se enlistan como: Inmunodeficiencia combinada severa con 8.84, neutropenia congénita 7, deficiencia de subclases de IgG 7, hipogammaglobulinemia no especificada 6.39, deficiencia de complemento 6, síndrome Hiper IgM 6, inmunodeficiencia común variable 5.76, enfermedad granulomatosa crónica 5.5, agammaglobulinemia ligada al X 5.38, síndrome hiper IgE 4, síndrome DiGeorge 3.27, deficiencia IgA 2.58, Ataxia telangiectasia 2 y Wiskott-Aldrich 2.

Asimismo cuando se estableció las relaciones de género y daño pulmonar; la población fue igualmente afectada. De la población masculina, mostro daño pulmonar en el 51.5% (n=17) de los casos al momento del diagnóstico mientras que la población femenina reportó 48.5% (n=16). En el gráfico 4 se detalla con mejor claridad la distribución de la muestra.

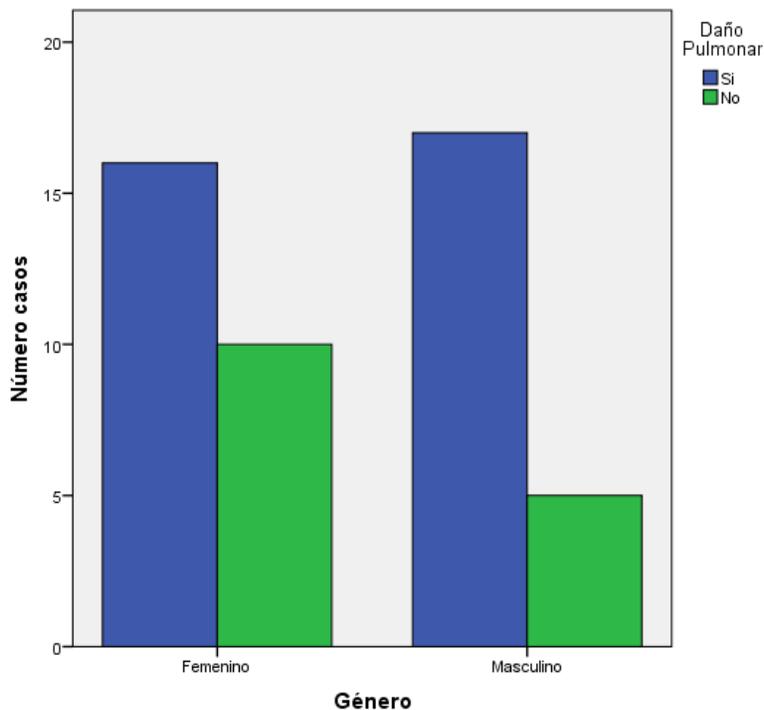


Gráfico 4. Relación entre Género y daño pulmonar

Cuando se realizó el desglose de la información por enfermedad se mostraba que las enfermedades, si las agrupásemos por los grupos propuestos por la IUIS, caracterizadas por las deficiencias de anticuerpos eran las que mostraban mayor número de pacientes con daño pulmonar mientras que los síndromes con inmunodeficiencias bien definidos mostraban el menor número de casos. Siendo el Síndrome DiGeorge quien tuvo el menor número; esta información se compara en el gráfico 5.

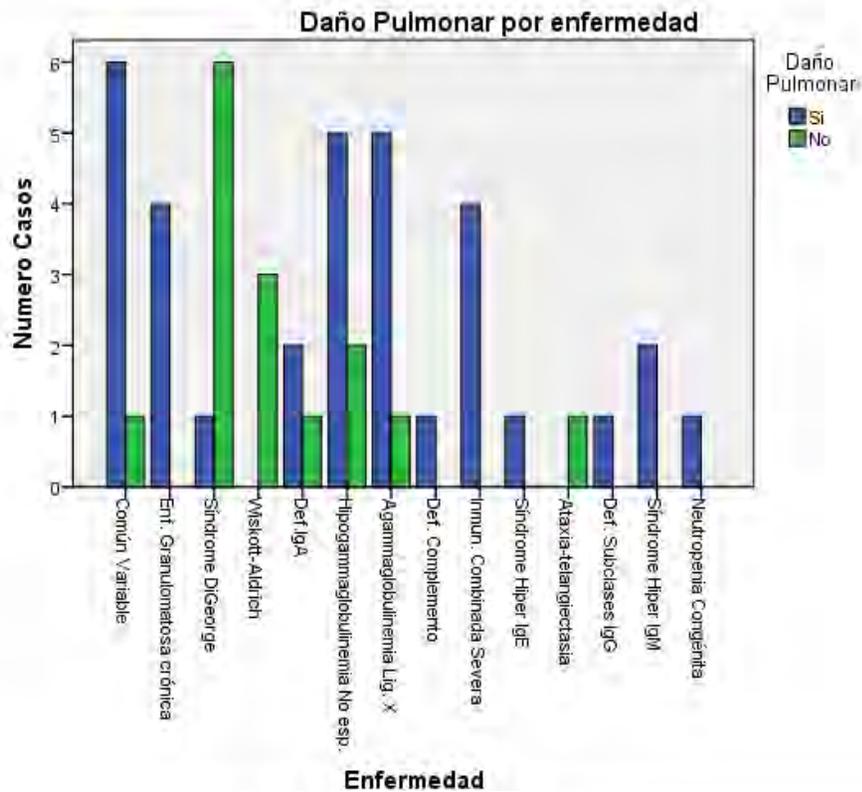
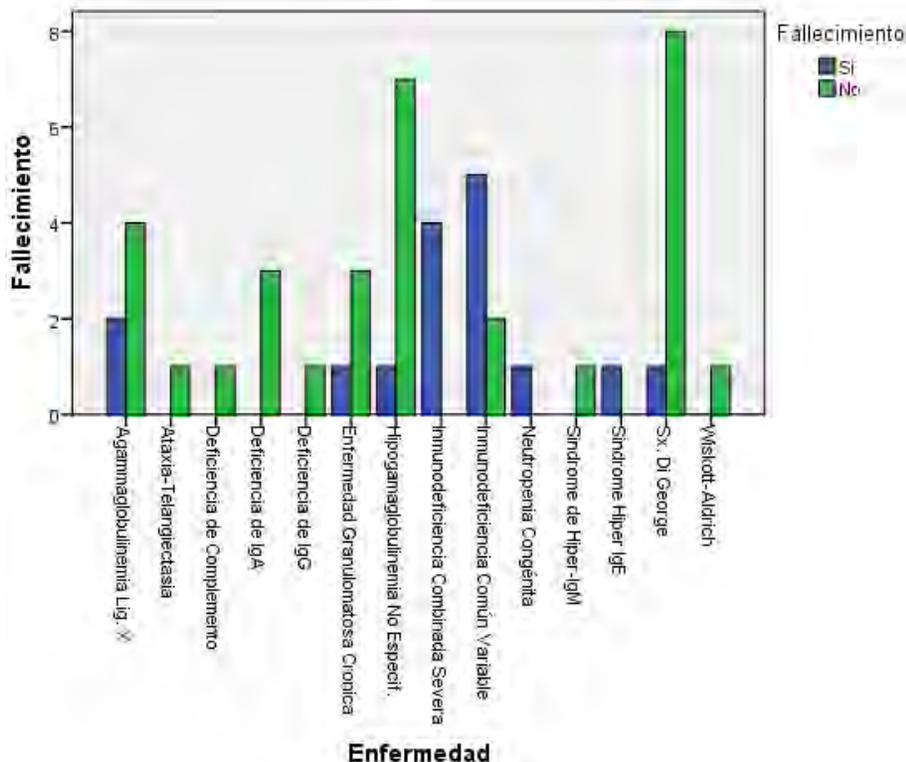


Gráfico 4. Número de casos con daño pulmonar por enfermedad.

Finalmente los fallecimientos en la muestra al momento del estudio se describen en una frecuencia del 39.58% (n=19). Sin embargo, no es posible tomar el número de fallecimientos como absolutos debido a que en gran número de los pacientes estudiados no hay evidencia de continuidad en el tratamiento y/o seguimiento médico en el 31% de los casos estudiados. Gráfica 5.

Empero a lo anterior destaca que en la inmunodeficiencia combinada severa la mortalidad al momento del estudio fue del 100% (4/4); seguido de inmunodeficiencia común variable (5/7) y agammaglobulinemia ligada a X (5/6).



Gráfica 5. Número de fallecimientos por enfermedad al momento del estudio.

Con respecto al análisis estadístico se establecieron pruebas mediante Chi cuadrada, y correlación de Spearman para determinar significancias estadísticas entre variables no paramétricas. Tras el estudio estadístico los datos que presentaron un mayor significancia entre variables fueron: La edad al diagnóstico con respecto a edad de inicio de los síntomas, y la diferencia de tiempo del inicio de los síntomas al diagnóstico, mostrando valores de $p < 0.0001$ y un valor de $Rho > 0.80$ lo que indica una fuerte correlación con el efecto de las variables. Esta asociación infiere que ha mayor edad de presentación de los síntomas, los pacientes de igual forma mostrarán una mayor edad de diagnóstico; ampliando la diferencia entre estas dos edades claves con un mayor retraso diagnóstico. (Tabla 7)

En la misma tónica otra correlación de variables que mostró significancia fue la diferencia de tiempo de inicio de los síntomas al diagnóstico contra el número de neumonías previas, mostrando una $p=0.005$ y un valor de $Rho = 0.395$. Lo que indica una relación moderada entre efectos. Y, finalmente la relación entre numero de neumonías y daño pulmonar se observa una alta significancia entre variables. Con una $p < 0.001$ y un valor de $Rho = 0.704$ refiriendo alta correlación.

Al correlacionar la diferencial de tiempo del inicio al diagnóstico y el daño pulmonar así como la mortalidad con todas las variables no se hallaron significancias estadísticas.

Tabla 7. Correlaciones de Spearman y significancias entre variables por totalidad de la muestra.

			Daño Pulmonar	No. Neumonías	Tiempo en meses del inicio al Dx	Edad inicio síntomas (meses)	Edad al diagnóstico (meses)	Fallecimiento
Rho de Spearman	Daño Pulmonar	Coeficiente de correlación	1.000	.704**	.230	.244	.278	.209
		Sig. (p=)		.000	.115	.095	.056	.155
		N	48	48	48	48	48	48
	No. Neumonías	Coeficiente de correlación	.704**	1.000	.395**	.277	.368*	.119
		Sig. (p=)	.000		.005	.057	.010	.419
		N	48	48	48	48	48	48
	Tiempo en meses del inicio al diagnóstico	Coeficiente de correlación	.230	.395**	1.000	.596**	.896**	-.200
		Sig. (p=)	.115	.005		.000	.000	.174
		N	48	48	48	48	48	48
	Edad inicio síntomas (meses)	Coeficiente de correlación	.244	.277	.596**	1.000	.848**	-.244
		Sig. (p=)	.095	.057	.000		.000	.095
		N	48	48	48	48	48	48
	Edad al diagnóstico (meses)	Coeficiente de correlación	.278	.368*	.896**	.848**	1.000	-.263
		Sig. (p=)	.056	.010	.000	.000		.071
		N	48	48	48	48	48	48
	Fallecimiento	Coeficiente de correlación	.209	.119	-.200	-.244	-.263	1.000
		Sig. (p=)	.155	.419	.174	.095	.071	
		N	48	48	48	48	48	48

** La correlación es significativa al nivel $p < 0,01$.

* La correlación es significativa al nivel $p < 0,05$.

Al realizar el análisis estadístico por grupo propuesto por IUIS, con el fin de determinar si algún de ellos presenta mayor riesgo de desarrollar daño pulmonar relacionado con el retraso del diagnóstico, se mostraron diferencias en lo particular versus con la generalidad de la muestra. En el caso del grupo de deficiencia de anticuerpos no se demostró significancia estadística con respecto al retraso diagnóstico y el daño pulmonar como se asienta en la tabla 8.

Tabla 8. Correlaciones en Deficiencia de Anticuerpos.

			Tiempo en meses del inicio al diagnóstico	Daño Pulmonar	No. Neumonías
Rho de Spearman	Tiempo en meses del inicio al diagnóstico	Coeficiente de correlación	1.000	.264	.591**
		Sig. (p =)	.	.193	.001
		N	26	26	26
	Daño Pulmonar	Coeficiente de correlación	.264	1.000	.482*
		Sig. (p =)	.193	.	.013
		N	26	26	26
	No. Neumonías	Coeficiente de correlación	.591**	.482*	1.000
		Sig. (p =)	.001	.013	.
		N	26	26	26

****.** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

***** La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Con respecto a los síndromes con inmunodeficiencias bien definidos no se evidenciaron significancias estadísticas en lo que concierne a la correlación entre el tiempo del inicio al diagnóstico y daño pulmonar o diferencias particulares por grupo de enfermedades con respecto a la totalidad de la muestra estudiada. Lo mismo sucedió para el grupo caracterizado por alteraciones de la fagocitosis y alteraciones combinadas en las células B y T; manteniendo correlaciones significativas en los mismos rubros con respecto a la general de la muestra. Finalmente en la siguiente tabla (Tabla9) se compara por enfermedad, la significancia estadística para neumonía y daño pulmonar.

Nombre	N	frec.	p	Int. Conf. -	Int. Confi.+
Comun Variable	7	14.6	0.001	4.6	24.6
Granulomatosa Cronica	4	8.3	0.015	0.5	16.2
SX Di George	7	14.6	0.033	4.6	24.6
Wiskott-Aldrich	3	6.3	<0.000	-0.6	13.1
Deficiencia de IgA	3	6.3	0.025	-0.6	13.1
Hipogammaglobulinemia no familiar	7	14.6	<0.000	4.6	24.6
Agammaglobulinemia lig. X	6	12.5	<0.000	3.1	21.9
Deficiencia Complemento	1	2.1	1	-2.0	6.1
I. Combinada Severa	4	8.3	<0.000	0.5	16.2
Hiper IgE	1	2.1	1	-2.0	6.1
Ataxia Telangiectasia	1	2.1	1	-2.0	6.1
Def. IgG	1	2.1	1	-2.0	6.1
Hiper IgM	2	4.2	1	-1.5	9.8
Neutropenia Congenita	1	2.1	1	-2.0	6.1

10. DISCUSION.

La distribución epidemiológica de los pacientes muestran distribuciones cercanas a lo reportado en distintas series a nivel mundial, siendo de todos los casos las deficiencias de anticuerpos con el 54.1% el grupo más importante de ellos mostrando mayor predominancia del sexo masculino en general debido en gran medida por la población contenida con Agammaglobulinemia ligada al X. Cuando comparamos estas relaciones con el resto de los grupos no se observa una predominancia por el sexo lo cual corresponde con lo descrito en poblaciones internacionales y específicamente con lo reportado en Latinoamérica.

A diferencia de lo reportado en población por Garcia y col. En el Instituto Nacional de Pediatría nuestra muestra reportó una mayor proporción en los síndromes con inmunodeficiencias bien definidos, aunque no difiere de las frecuencias reportadas en series internacionales. Es importante señalar que ante los pacientes que se englobaron bajo el diagnóstico de síndrome DiGeorge, se agruparon bajo este catalogo debido a que la clasificación del CIE10 lo comprende así; en el catalogo CIE 10 no existe el espectro Síndrome 22q 11; fue realmente solo el 23% de los pacientes quienes comprendía en espectro completo de síndrome DiGeorge.

Al tomar la media de edad al diagnóstico de los pacientes éstos se encuentran en edad preescolar (22 meses), lo cual indica un claro retraso en la identificación de los síntomas sospechosos; en especial si nos basamos en la edad habitual de inicio de los síntomas (6 meses). Esto es preocupante en especial si analizamos la fisiopatogenia de las enfermedades como: alteración de la fagocitosis y las deficiencias de anticuerpos, que en conjunto en nuestra muestra comprenden casi el 70%, por el periodo de riesgo de dos años a los cuales son expuestos sin tratamiento agresivo y dirigido ante las infecciones frecuentes. A mas neumonías mayor daño pulmonar (promedio de neumonías en el estudio 4). Sera sumamente importante difundir la sospecha de IDP en pacientes con neumonía recurrente, entre médicos de primer contacto y pediatras.

Cuando observamos los momentos de los diagnósticos por enfermedad en general los síndromes con inmunodeficiencias bien definidas fueron a edades más tempranas y esto puede deberse a dos situaciones: La primera a las dismorfias que pueden acompañar a algunos de ellos y que por consiguiente favorece una referencia mucho más temprana para su atención, como lo es con los pacientes bajo el espectro de síndrome Di George, por la naturaleza de nuestra institución; y la segunda, parece ser que se mostro mayor asociación "formativa" o sospecha diagnóstica entre los clínicos cuando los síntomas se manifiestan a edades más tempranas. Cuando no es el grupo mas importante de sospecha.

De las infecciones de vías respiratorias se observa claramente que las IDP caracterizadas por deficiencia de anticuerpos presentaba mayor frecuencia de las mismas, siendo a nivel global las neumonías la infección predominante. En general, las IDP con deficiencia de anticuerpos, las combinadas severas y la neutropenia congénita mostraron una tasa mayor de neumonías por

paciente previo a su diagnóstico; ante todas, las inmunodeficiencias combinadas severas, bajo las 14 IDP analizadas, es la IDP que presenta mayor número de neumonías por paciente.

De los datos epidemiológicos obtenidos en esta investigación, de los más alarmantes fue la proporción de la población que presentaba daño pulmonar al momento del diagnóstico, siendo la mitad de los pacientes. Lo cual implica una falla en las redes de atención y detección de estos pacientes tanto en el primer como el segundo nivel de atención. Si desglosamos esta información por enfermedad de nueva cuenta se hace evidente que los pacientes más afectados son los caracterizados por deficiencia de anticuerpos y alteraciones de la fagocitosis. Aunque las inmunodeficiencias combinadas severas y síndrome hiper IgE presentaron el 100% de los pacientes afectados, pero el número dentro de la muestra es francamente menor. Discutir el papel del pediatra en el abordaje de las SCID.

Cuando analizamos las frecuencias en el síndrome Di George pareciera ser que el daño pulmonar es mínimo en el grupo; sin embargo se resalta que dos terceras partes de los pacientes no cumplían con el síndrome Di George completo englobándose solo síndrome de delección 22q11.2, o velocardiofacial. Por consecuencia, lo más probable es que no cursaran con algún grado de inmunodeficiencia.

En síntesis; tomando el tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta el momento de diagnóstico (2 años) esta pareciera ser suficiente para el desarrollo de daño pulmonar aún cuando el tiempo de espera es 2.5 años menor de lo reportado en población latinoamericana.

Tras el análisis estadístico, las premisas realizadas anteriormente en los párrafos previos mostraron una clara significancia estadística. Se observa que contrario a lo que se especulara, edades de presentación o inicio de los síntomas a edades más tempranas acortan el tiempo de diagnóstico y por ende existirá menor tiempo sin seguimiento especializado; que evitará un mayor número de neumonías y por consecuente mayor daño pulmonar. Ya que la correlación entre el número de neumonías, retraso en el diagnóstico y el desarrollo de daño pulmonar muestra una alta significancia y relación del efecto.

Es preponderante la adecuada sensibilización de los clínicos del primer y segundo nivel de atención ante una serie de entidades clínicas que se presentan en el lactante mayor y que cuyas tasas de presentación pueden ser tan frecuentes como la deficiencia de IgA o tan infrecuentes como las manifestadas en los desordenes autoinflamatorios. Pero el seguimiento y la identificación de los síntomas sospechosos, tal y como lo propone la fundación Jeffrey Modell, pueden ser suficientes para la pronta referencia a otra unidad en donde se realicen los estudios paraclínicos necesarios y la posterior confirmación diagnóstica.

Finalmente es necesario establecer guías de diagnóstico y tratamiento en nuestra institución, ya que hasta la fecha no se cuenta con un sistema estandarizado y la detección de estas entidades

depende directamente del juicio del clínico. A pesar de que el servicio de alergología e inmunología ha realizado acciones para la detección e inicio de tratamiento de los pacientes. Es preponderante ante la naturaleza de atención de nuestro hospital la sensibilización de las IDP entre todos los clínicos de nuestra institución para la referencia o interconsulta de los casos sospechosos al servicio y su tratamiento oportuno y adecuado; y de esta forma evitar en pacientes ya siendo atendidos en nuestra institución mayor retraso en su diagnóstico.

11. CONCLUSIONES.

- Las distribuciones y frecuencias de enfermedades, englobadas en los grupos de la IUIS 2009, se asemejan a las descritas en la mayoría de los estudios a nivel mundial, las deficiencias de anticuerpos, los síndromes con inmunodeficiencias bien definidos y defectos de la fagocitosis, siendo los grupos preponderantes en nuestra población.
- La neumonías son las infecciones de vías respiratorias más frecuentes en población pediátrica con IDP en nuestro hospital
- Hay una clara asociación que entre mayor sea la edad de inicio de los síntomas en el paciente condicionará un mayor retraso en el diagnóstico comprendido desde el inicio de los síntomas hasta la confirmación del mismo.
- De igual forma el inicio de los síntomas de manera más tardía condicionara mayor número de neumonías en el paciente, que tiene un papel preponderante en el desarrollo de daño pulmonar crónico y por tanto, en la calidad de vida y sobrevivencia. .
- El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico no parece tener injerencia de manera directa en el desarrollo de daño pulmonar.
- El retraso en el diagnóstico en nuestra población comprendía una media de 2 años 5 meses desde el inicio de los síntomas, el cual reporta ser menor a la media en la población latinoamericana propuesta por LAGID.
- Aunque la media de retraso en el diagnóstico es menor a la reportada en población latinoamericana; este tiempo parece ser suficiente para el desarrollo de daño pulmonar en IDP.
- Es importante el sensibilizar tanto a los pacientes la importancia de un seguimiento médico frecuente como al personal de salud sobre la posibilidad diagnóstica y las complicaciones potenciales de las IDP, ya que el fallecimiento cercano al 40% de los casos al momento de la realización del estudio solo refleja una clara falla en la red de atención y referencia oportuna de los pacientes.

RECOMENDACIONES

- Es importante establecer guías clínicas de atención y tratamiento en el HIMFG para IDP; ya que esto permitirá estandarizar la atención brindada a los pacientes y que no se vea sometido el diagnóstico sólo al juicio de cada clínico.
- Es preponderante continuar estudiando sobre estas entidades diagnósticas con el fin de identificar oportunidades en la mejora de atención y de igual forma evitar complicaciones que incidan en la calidad de vida de los pacientes

12. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Al tratarse de un estudio retrospectivo no se tomaron consideraciones éticas. Únicamente se estableció que de encontrarse algún factor no descrito asociado al daño pulmonar se informaría al Departamento de Inmunología y Alergias para la toma de alguna medida con respecto a ella.

12.1 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

No aplica al tratarse de un estudio retrospectivo.

13. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Al tratarse de un estudio retrospectivo con datos aportados de diferentes fuentes que pudieran condicionar un sesgo en la información recolectada. Existe un cierto sesgo de selección ya que se realizó el estudio en una sola unidad hospitalaria. También una limitante importante a destacar fue que se evaluaron pacientes con el diagnóstico y tratamiento previamente establecido, los cuales fueron identificados a juicio de los clínicos en su momento. No se evaluó los métodos diagnósticos o protocolos establecidos en cada paciente para su diagnóstico.

Así mismo existen otros factores que pudieron influir en el desarrollo de daño pulmonar y mortalidad que no tomamos en cuenta como es el grado de desnutrición, factor que podría acelerar el desarrollo de complicaciones en estos pacientes. Fue escaso el número de pacientes tienen una evaluación nutricia completa que incluya medición de albúmina, peso secuenciales en básculas calibradas y el personal capacitado.

14. BIBLIOGRAFIA

1. Bonilla FA, Bernstein I, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005; 94:S1-64.
2. Casanova JL, Fieschi C, Zhang SY, Abel L. Revisiting human primary immunodeficiencies. *J Intern Med.* 2008; 264:115—27.
3. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies, Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124:1161—78.
4. ESID (2009) European Society for immunodeficiencies. Disponible en: <http://www.esid.org>.
5. Piqueras B, Lavenu-Bombled C, Galicier L, Bergeron-van der Cruyssen F, Mouthon L, Chevret S, et al. Common variable immunodeficiency patient classification based on Impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. *J Clin Immunol.* 2003; 23:385—400.
6. Castigli E, Geha RS. Molecular basis of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:740
7. Abonia JP et al. Common variable immunodeficiency. *Allergy Asthma Proc.* 2002; 23:53
8. Kokron CM et al. Clinical and laboratory aspects of common variable immunodeficiency. *Ann Braz Sci* 2004; 76:707-13.
9. Etzioni A, Ochs HD. The Hyper IgM syndrome an evolving story. *Pediatr Res* 2004; 56:519-23.
10. Goldacker S et al. Active vaccination in patients with common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2007; 124:294-303.
11. Durandy A et al. Immunoglobulin replacement therapy in primary antibody deficiency diseases maximizing success. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136: 217-23.
12. Javier FC, Moore CM, Sorensen RU. Distribution of primary immunodeficiency diseases diagnosed in a pediatric tertiary hospital. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;84:25-30.
13. Janzi M, Kull I, Sjöberg R, Wan J, Melén E, Bayat N, et al. Selective Ig A deficiency in early life: association to infections and allergy diseases during childhood. *Clin Immunol.* 2009;133:78—85.
14. Moin M, Aghamohammadi A, et al. X-linked agammaglobulinemia: a survey of 33 Iranian patients. *Immunol Invest.* 2004;33:81-93.
15. Zelazko M, Carneiro-Sampaio M, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: first report from eight countries participating in the LAGID. Latin American Group for Primary Immunodeficiency Diseases. *J Clin Immunol.*1998;18: 161-6.
16. Ballow M. Primary immunodeficiency disorders: Antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 202; 109:581-96.
17. Conley ME. Early defects in B cell development. *Curr Opin Allergy Immunol.* 2002;2:517—522
18. Rosenzweig S, Holland SM. Phagocyte immunodeficiencies and their infections. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113: 620—626
19. Rosenzweig SD, Holland SM. Defects in the interferon-gamma and interleukine-12 pathway. *Immunol Rev.* 2005;203:38—47
20. Marciano BE, Wesley R, De Carlo ES, Anderson VL, Barnhart LA, Darnell D, et al. Long-term interferon-gamma therapy for patients with chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis.* 2004;39:69-79.
21. Van den Berg JM, van Koppen E, , et al. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS One.* 2009;4: e5234
22. Manson D, Reid B, Dalal I, Roifman CM. Clinical utility of highresolution pulmonary computed tomography in children with antibody deficiency disorders. *Pediatr Radiol* 1997; 27:794—8.
23. Kainulainen L, Varpula M, Liippo K, Svedstrom E, Nikoskelainen J, Ruuskanen O. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinaemia. *J Allergy Clin Immunol* 1999: 104:1031—6.

24. Obregon RG, Lynch DA, Kaske T, Newell JD, Kirkpatrick CH. Radiologic findings of adult primary immune deficiency disorders: contribution of CT. *Chest* 1994; 106:490–5.
25. Watts WJ, BachhuberWatts M, DaiW, Cassidy JT, Grum CM, Weg JG. Respiratory dysfunction in patients with common variable hypogammaglobulinaemia. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:699–703.
26. Dukes RJ, Rosenow EC III, Hermans PE. Pulmonary manifestations of hypogammaglobulinaemia. *Thorax* 1978; 33:603–7.
27. Sweinberg SK, Wodell RA, Grodofsky MP, Greene JM, Conley ME. Retrospective analysis of the incidence of pulmonary disease in hypogammaglobulinaemia. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:96–104.
28. Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, Carneiro-Sampaio M, et al. Primary Immunodeficiency Diseases in Latin America: The Second Report of the LAGID1 Registry. *J Clin Immunol* 2007;27:101-108.
29. Rezaei N, Aghamohammadi A, Moin M, Pourpak Z, et al. Frequency and clinical manifestations of patients with primary immunodeficiency disorders in Iran: Update from the Iranian Primary Immunodeficiency Registry. *J Clin Immunol* 2006;26:519-532.
30. Kirkpatrick P, Riminton S. Primary immunodeficiency diseases in Australia and New Zealand. *J Clin Immunol* 2007;27:517-524.
31. Keerthikumar S, Raju R, Kandasamy K, Hijikata A, et al. RAPID: Resource of Asian Primary Immunodeficiency Diseases. *Nucleic Acids Res* 2009;37:863-867.
32. Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol* 2007;27:497-502.
33. García-Cruz ML, Camacho R, Ortega-Martell JA, Berron- Pérez R, et al. Registro de inmunodeficiencias primarias en pacientes mexicanos en una institución de tercer nivel: experiencia de 30 años. *Alergia e Inmunol Pediatr* 2002;11:48-66
34. Lipstein EA, Vorono S, Browning MF et al (2010) Systematic evidence review of newborn screening and treatment of severe combined immunodeficiency. *Pediatrics* 125:e1226–e1235
35. Van der Burg M, van Zelm MC, van Dongen JJ (2009) Molecular diagnostics of primary immunodeficiencies: benefits and future challenges. *Adv Exp Med Biol* 634:231–41
36. Rosenzweig SD, Hollsmd SM. Phagocyte immunodeficiencies and their infections. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:520-27.
37. Wen I Et al. Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency *J Allergy Clin Immunol* 2004;113;585-92
38. Dupuis G, et al Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome; risk factors and clinical features, and outcome in a single center of 55 patients. *Pediatrics* 2003;111:622-29.
39. Naidich DP, McCauley DI, Khouri NF, Stitik FP, Siegelman SS. Computed tomography of bronchiectasis. *J Comput Assist Tomogr* 1982;6:437-44.
40. Tuddenham WJ. Glossary of terms for thoracic radiology: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *AJR Am J Roentgenol* 1984;143:509-17.
41. Manson D, Reid B, Dalal I, Roifman CM. Clinical utility of high-resolution pulmonary computed tomography in children with antibody deficiency disorders. *Pediatr Radiol* 1997;27:794-8.
42. Brody AR, Soler P, Basset F, Haschek WM, Witschi H. Epithelial-mesenchymal associations of cells in human pulmonary fibrosis and in BHToxygen-induced fibrosis in mice. *Exp Lung Res* 1981;2:207-20.
43. Chapman HA, Allen CL, Stone OL. Abnormalities in pathways of alveolar fibrin turnover among patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:437-43.
44. Stockley RA. Bronchiectasis; new therapeutic approaches based on pathogenesis. *Clin Chest Med* 1987;8:481-94.
45. Wodell RA, Grodofsky MP, Greene JM, Conley ME. Retrospective analysis of the incidence of pulmonary disease in hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:96-104.
46. Dukes RJ, Rosenow EC III, Hermans PE. Pulmonary manifestations of hypogammaglobulinaemia. *Thorax* 1978;33:603-7

47. Kainulainen L, Varpula M, Pulmonary Abnormalities In Patients With Primary Hipogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 199;104(5):1031-36.
 48. Driessen G, de Vries E, Primary immunodeficiencies in children: a diagnostic challenge. *Eur J Pediatr* (2011) 170:169–177.
-