



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TÍTULO DE TESIS:

**“FRECUENCIA DE MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS EN
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA ”**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ALERGIA E INMUNOLOGIA CLÍNICA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. KARLA LEVERSA BORJAS AGUILAR

TUTOR DE TESIS:

DRA. SELMA CECILIA SCHEFFLER MEDNOZA



CIUDAD DE MÉXICO

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TITULO DE LA TESIS

**“FRECUENCIA DE MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS EN
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INMUNODEFICIENCIA
PRIMARIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA”**



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



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



DR. JOSE GUADALUPE HUERTA LOPEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA PEDIATRICA



DRA. SELMA CECILIA SCHEFFLER MENDOZA
TUTOR DE TESIS

INDICE

| | |
|---|----|
| I. ANTECEDENTES | 3 |
| II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 12 |
| III. JUSTIFICACIÓN | 13 |
| IV. OBJETIVO GENERAL Y ESPECIFICOS | 14 |
| V. METODOLOGÍA Y DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES | 15 |
| VI. FINANCIAMIENTO Y ASPECTOS ÉTICOS | 21 |
| VII. RESULTADOS | 23 |
| VIII. DISCUSIÓN | 30 |
| IX. CONCLUSIONES | 33 |
| X. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO | 34 |
| XI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES | 34 |
| XII. BIBLIOGRAFÍA | 35 |
| XIII. ANEXO I: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANEXO II CRITERIOS CLINICOS Y LABORATORIALES DE IDP POR ESID | 43 |

I. ANTECEDENTES

Introducción

En 1922, W. Schultz, observó pacientes adultos con lesiones en faringe, gangrena y neutropenia severa, asociado a manifestaciones neurológicas, telangectasias en conjuntiva, reconocido en 1926 como Ataxia telangectasia¹. Posteriormente en la década de los 50's, el término Inmunodeficiencia fue definido por los rasgos mendelianos raros asociados con múltiples infecciones recurrentes oportunistas en la primera infancia, con un curso fatal². Actualmente las inmunodeficiencias primarias (IDP) las podemos definir como enfermedades heterogéneas hereditarias que comprenden defectos hereditarios del sistema inmune, caracterizados por un incremento en el riesgo de infecciones y en muchos casos, susceptibilidad a autoinmunidad o malignidad,^{3,4}. El número de IDP conocidas ha incrementado considerablemente por aumento en análisis genético minucioso de los fenotipos clínicos conocidos y la investigación de nuevos fenotipos. Se han descrito más de 300 genes implicados en las formas de IDP hasta el momento⁵, que contribuyen en el diagnóstico certero de estas patologías, ya que cuenta con mayor morbimortalidad al no ser diagnosticadas⁵.

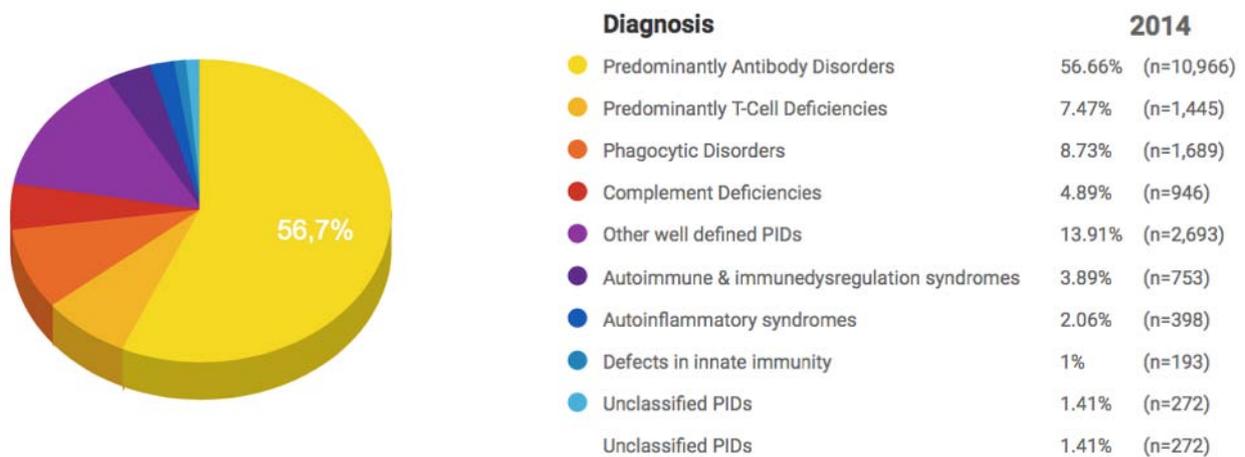
Clasificación

La Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas y al Comité de Clasificación de Inmunodeficiencias Primarias (IUIS)⁵, las clasifican en nueve grupos: (1) Inmunodeficiencias combinadas con afectación celular e inmunidad humoral (2) Síndromes asociados a Inmunodeficiencias combinadas, (3) Deficiencia predominante de Anticuerpos, (4) Enfermedades con disregulación inmune, (5) Defectos congénitos en el número y/o función de fagocitosis, (6) Defectos intrínsecos en la inmunidad innata, (7) síndromes autoinflamatorias, (8) Deficiencias de complemento y (9) Fenocopias de Inmunodeficiencias Primarias.

Epidemiología

La prevalencia de las IDP varía entre países y depende del tipo de inmunodeficiencia, se consideran enfermedades raras⁶. La Unión Europea define enfermedades raras a aquellas que afectan a menos de 5/10,000 RNV⁷ y actualmente se reporta una prevalencia estimada a nivel mundial de 1:10,000 nacimientos vivos⁸. Por lo tanto estas enfermedades se consideran sub-diagnosticadas y el índice de sospecha es bajo en médicos de primer contacto^{9,10,11}. Sin embargo se han descrito IDP con mayor prevalencia, como ser la deficiencia de IgA reportándose 1:223 casos; considerándose la más frecuente sin embargo los pacientes que la padecen generalmente son pacientes asintomático; otras como las inmunodeficiencias combinadas severas (SCID) se encuentran con una menor prevalencia 1:58,000 casos, en series descritas de IDP hay predominio en el sexo masculino que femenino^{12,13,14}. Aún se describe que no se conoce una prevalencia exacta, sobrestimando su epidemiología, ya que en estas se continúa descubriendo nuevas formas y mutaciones. La Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID), en su registro hasta el año 2014 con 19,627 documentados, reportan mayor prevalencia en el grupo de deficiencia anticuerpos (ver fig. 1).

Fig. 1 Registro de Inmunodeficiencias Primarias, ESID, 2014.



Takada describió una prevalencia de 2.3 por cada 100,000 habitantes, equivalente a la población mundial¹⁵; además describe por clasificación el grupo de IDP más común fue la deficiencia predominante de anticuerpos en un 40%, seguido de defectos congénitos de fagocitosis en el número y/o función en un 19% y síndromes bien definidos con IDP en un 16%. A nivel latinoamericano la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (LASID) hasta abril del de 2016 cuenta con un registro de 6,518 casos de IDP; de los cuales el 18.3% son de origen mexicano.

Desafortunadamente, las cifras reportadas y las estimaciones obtenidas por otros autores dejan claro que las IDP están sub-diagnosticadas y sub-reportadas en nuestro país¹¹.

En Mexico poco estudios epidemiológicos se ha realizado sin embargo con aumento en la divulgación de este tipo de enfermedades su registro ha aumentado incluyendo hasta el momento aproximadamente 1,212 casos. En un estudio descrito por Lugo y colaboradores, de 161 pacientes determinaron 67.7% eran masculinos, con una relación de masculino/femenino de 2.1:1, un 27% contaba con historia familiar positiva y 11.2% presento consanguinidad relacionada¹⁶. Los estados representados en su mayoría del centro del país (95 pacientes), seguido de los estados de Michoacan, Hidalgo, Veracruz, Puebla y Guadalajara. La edad promedio fue de 10 años; con una edad media en el momento de aparición de síntomas de 8 meses y media de diagnóstico de 5 años y retraso de diagnóstico de 22 meses desde inicio de la enfermedad. Dentro de la clasificación el grupo predominante fue en un 29.8% deficiencia de anticuerpos, deficiencia de fagocitosis 26.7%, síndromes asociados a IDP 26.1%, Inmunodeficiencias combinadas con afectación celular 8.1%, IDP con disregulación Inmunológica 5.6%, defectos en la Inmunidad Innata 1.2%, deficiencia de complemento 1.9% sin identificar síndromes autoinflamatorios¹⁶.

Patología, Clínica y Diagnóstico

Considerándose las IDP como un desorden heterogéneo, estas afectan tanto la función celular como humoral, las cuales se han descrito se encuentran condicionadas a mutaciones genéticas de diferentes proteínas que cumplen una función específica, tanto de activación como de inhibición de las diferentes células que involucran el sistema inmunológico, para su diagnóstico se correlaciona datos clínicos como laboratoriales realizando su confirmación con defectos moleculares².

Estos trastornos cursan con un amplio rango de presentaciones clínicas; que van desde patologías potencialmente benignas como el déficit selectivo de IgA hasta diagnósticos con infecciones graves que comprometen la vida del paciente, como inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID). Las alteraciones pulmonares son la manifestación que con mayor frecuencia se describen en IDP son de característica crónica, los cuales se han descrito como uno de los signos de alarma en sospecha de IDP refiriendo 2 o más episodios de neumonía en un año; el 70% de las IDP humorales pueden cursar con alteraciones pulmonares^{17,18}. Se han documentado una amplia variedad de manifestaciones las cuales se han asociado como una causa significativa de morbi-mortalidad^{19,20}, en un 29-44%. Se han utilizado diferentes clasificaciones para determinar las manifestaciones y complicaciones respiratorias más frecuentes en IDP; Bierry and Touw et al., las clasificaron en cinco categorías^{21,22}: 1. Manifestaciones infecciosas, 2. No infecciosas, 3. Enfermedad pulmonar crónica, (4) condiciones inflamatorias crónicas, (5) enfermedades linfoproliferativas, las cuales se desglosan en el la tabla No 1.

Tabla No. 1 Manifestaciones y Complicaciones respiratorias en Inmunodeficiencias Primarias (adaptado por Bierry and Touw et al.)

| Infeciosa | No Infecciosas | Enfermedad Crónica pulmonar | Enfermedades Crónicas Inflamatorias | Enfermedad Linfoproliferativa benigna | Neoplasias Malignas |
|----------------------------|---|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|---|
| Otitis | Alteraciones Bronquiales (bronquiectasias, engrosamiento bronquial, atelectasias, tapón de moco, enfisema, bulas y neumatocele) | Fibrosis | Granulomas | Hiperplasia Linfoidea parenquimatosa | Tumores sólidos (leiomioma, adenocarcinoma) |
| Rino/sinusitis | Anormalidades del parenquima pulmonar (nodosos y cavitaciones) | Hipertensión Pulmonar | Enfermedad Intersticial pulmonar | Hiperplasia Folicular reactiva | Linfomas |
| Bronquitis | Anormalidades de Ventilación (patrón restrictivo, obstructivo o ambas) | Cor Pulmonale | | Linfoadenopatía Mediastinal | Timoma |
| Neumonía | Angioedema Laríngeo | Falla Respiratoria | | | Metastasis a nivel pulmonar |
| Empiema y absceso pulmonar | | Alergias | | | |

Según la clasificación de IDP, se han relacionado las manifestaciones más frecuentes siendo divididas en dos grandes grupos Infecciosas y no Infecciosas, las cuales se describen en la tabla No. 2.

Tabla No.2 Distribución de Manifestaciones y Complicaciones Respiratorias Infecciosas y No infecciosas en el grupo de IDP.

| IDP | Infecciosas | Microorganismos | No Infecciosas |
|--|---|--|---|
| Deficiencias Humorales (anticuerpos) | Neumonías recurrentes | <ul style="list-style-type: none"> - Enapsulados y organismo atipicos - Streptococo pneumoniae - Haemophilus influenzae - Neisseria - Mycoplasma sp - Enterovirus | Asma, Bronquiectasias, neumonitis linfocítica intersticial, neumonía localizada, granulomatosis linfocítica, linfoma y autoinmunidad (lupus, vasculitis, anemia hemolítica) |
| Deficiencias de Fagocitosis | Infecciones pulmonares recurrentes: neumonia necrotizante, abscesos pulmonares, empiema | <ul style="list-style-type: none"> - Staphylococcus aureus - Klebsiella - Burkholderia cepacia - Serratia marcescens - Aspergillus sp - Nocardia | Autoinmunidad (síndromes antifosfolípidos), granulomatosis linfocítica |
| Síndromes con Deficiencia de Inmunidad Celular | Infecciones pulmonares recurrentes | <ul style="list-style-type: none"> - Pseudomonas - Haemophilus - Pneumococo - Pneumocistis jiroveci - Aspergillus sp - Candida sp - Citomegalovirus (CMV), VEB, herpes virus, varicela y micobacterias. | Bronquiectasias Bronquiolitis Obliterante Linfoma |
| Deficiencias Humorales y celulares | Infecciones por Oportunistas a temprana edad | <ul style="list-style-type: none"> - CMV - Candidiasis mucocutánea - P. jiroveci - Micobacterias - Infecciones fúngicas | Granulomatosis linfocítica Linfoma, leucemia |
| Deficiencia de Complementos | Mayor riesgo de infecciones del tracto respiratorio | <ul style="list-style-type: none"> - Encapsulados: Streptococo pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria | Autoinmunidad: Lupus y vasculitis |

De las manifestaciones obstructivas más relacionadas son las bronquiectasia, bronquiolitis y asma las cuales pueden presentar un patrón obstructivo en la espirometría en un 50 a 94%. El asma es la patología crónica más frecuente relacionada con deficiencia de anticuerpos en un 15 a 42% siendo común en Inmunodeficiencia común

variable (IDCV), deficiencia selectiva de IgA y agammaglobulinemia²³. Otra manifestación no infecciosa son el desarrollo de bronquiectasias la cual es la dilatación permanente de los bronquios y bronquiolos siendo secundarias a los procesos recurrentes infecciosos visto en IDP; esta condición a mayor susceptibilidad a infecciones persistentes, observándose en un 70% en IDCV; su diagnóstico puede ser evidente con la disminución a nivel de espirometría sin embargo su estándar de oro es el estudio de imagen (TACAR), contando con mayor sensibilidad que otros estudios de imagen, en combinación con otras técnicas de imagen y exámenes de laboratorio juegan un papel importante en la detección y caracterización del daño a nivel pulmonar 14; estas lesiones se pueden acompañar de otras imágenes como engrosamiento bronquial, tapones de moco, nódulos; por el diagnóstico tardado en IDP en estos pacientes se pueden retrasar su diagnóstico de 4 a 5 años²³. Además existe relación significativa en cuanto el uso de pruebas de función respiratoria y uso de estudios de imagen.²⁸

En cuanto a las lesiones intersticiales se encuentran asociadas a infecciones (neumonía), hasta un 20% de las IDP con deficiencia de anticuerpos se pueden presentar, su diagnóstico se realiza por medio estudios de imagen.

En México, solo hay pocos estudios a nivel pediátrico que se han relacionado con manifestaciones respiratorias en pacientes con IDP. En 2006, Mogica-Martínez *et al* encontraron alteraciones en 33% de las radiografías de tórax de 24 pacientes con IDP. Mientras que la tomografía pulmonar computada de alta resolución fue anómala en 67%; de éstos, 75% tenían bronquiectasias²⁴. En 2013, Galindo-Pacheco *et al* reportaron que de 19 pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable y bronquiectasias, la calidad de vida se encontró afectada en 84.2%. Lo cual se asoció principalmente a síntomas respiratorios^{25,26}. Las deficiencias humorales, en particular la inmunodeficiencia común variable, requieren reemplazo con gammaglobulina de por vida. El diagnóstico

oportuno y manejo adecuado es crucial ya que determina el pronóstico del paciente y disminuye los costos relacionados a las complicaciones. Por lo tanto, datos epidemiológicos de calidad tienen impacto en la planeación y organización de los Sistemas de Salud.²⁷

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Las Inmunodeficiencias primarias (IDP) son patologías raras, sub-diagnosticadas con un índice de sospecha bajo, se ha incrementado su investigación a través de su presentación clínica y análisis genético. Sin embargo la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (LASID) hasta noviembre de 2014 cuenta con un registro de 5,467 casos de IDP; de estos, 903 son pacientes mexicanos, considerando, una cifra baja ya que otros autores latinoamericanos estiman mayor prevalencia obtenidas, dejan claro que las IDP están sub-diagnosticadas y sub-reportadas en nuestro país. El 60-70% de las IDP humorales cursan con alteraciones pulmonares^{8,9}. Estas manifestaciones representan una causa significativa de morbi-mortalidad en pacientes con inmunodeficiencia. La tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) en combinación con otras técnicas de imagen y exámenes de laboratorio juegan un papel importante en la detección y caracterización del daño a nivel pulmonar¹⁴. En México, hay pocos estudios pediátricos relacionados con manifestaciones respiratorias en pacientes con IDP. En 2006, Mogica-Martínez *et al* encontraron alteraciones en 33% de las radiografías de tórax de 24 pacientes con IDP. Mientras que la tomografía pulmonar computarizada de alta resolución fue anómala en 67%; de éstos, 75% tenían bronquiectasias¹⁵. En 2013, Galindo-Pacheco *et al* reportaron que de 19 pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable siendo su manifestación radiológica las bronquiectasias, además de afectar la calidad de vida del paciente encontrándose afectada en un 84.2%. El presente trabajo pretende determinar la frecuencia de manifestaciones respiratorias en inmunodeficiencias primarias, con el fin de aportar información para apoyar y difundir el diagnóstico oportuno y manejo adecuado de manera temprana para obtener un mejor pronóstico al paciente y disminuir costos relacionados a sus complicaciones.

III. JUSTIFICACIÓN

El sistema respiratorio es el sitio más común de manifestaciones clínicas de inmunodeficiencias primarias, tanto en niños como en adultos. No existe información acerca de la frecuencia de manifestaciones respiratorias en población pediátrica mexicana; por lo que resulta indispensable describirla. Es necesario ampliar el número de estudios para obtener estadísticas reales de manifestaciones respiratorias en pacientes con Inmunodeficiencias Primarias en México. Con la finalidad de desarrollar estrategias que permitan la detección temprana, aumentar el índice de sospecha e instaurar un tratamiento adecuado; por ende mejorar el pronóstico y la calidad de vida de este tipo de pacientes.

IV. OBJETIVOS

Objetivo General

- Determinar la frecuencia de manifestaciones respiratorias de pacientes con diagnóstico confirmado de Inmunodeficiencias Primaria (IDP) en el Servicio de Inmunología Clínica del Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo comprendido de enero 2000 a Abril 2016.

Objetivos Específicos

- Describir características demográficas en paciente con inmunodeficiencia primaria.
- Identificar las principales manifestaciones y complicaciones respiratorias de Inmunodeficiencias primarias.
- Describir los métodos diagnósticos utilizados en pacientes con manifestaciones
- Identificar las principales manifestaciones tomográficas en niños con IDP.

V. METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN

Estudio:

Retrospectivo Descriptivo Transversal.

Material y Métodos:

Población de estudio y lugar: pacientes con edades entre 0 y 18 años de edad con diagnóstico de Inmunodeficiencia Primaria en el servicio de Inmunología clínica del Instituto Nacional de Pediatría (INP), periodo del enero del 2000 a Abril del 2016.

La recolección de datos se llevo acabo utilizando expedientes (respaldos físicos como expedientes electrónicos) de pacientes con diagnóstico confirmado de Inmunodeficiencia Primaria del servicio de Inmunología por medio de una encuesta que incluye datos generales, antecedentes familiares, diagnóstico, estilo de vida, descripción de infecciones, manifestaciones respiratorias, tratamiento, exámenes de laboratorio e estudios de imagen y función pulmonar, se categorizaran en patrones normal, obstructivo o sugestivo de restricción (Manual de Espirometría ALAT, 2005).

Para obtener la información sobre manifestaciones clínicas respiratorias, periodo de inicio de los síntomas, tiempo de retraso del diagnóstico, pruebas de función pulmonar (si tiene el paciente), hallazgos en estudios de imagen y exámenes de laboratorio. Las manifestaciones respiratorias fueron divididas en categorías (modificado de Bierry et al., 2009; Touw et al.,2010)

Criterios de Inclusión

- Pacientes con diagnóstico molecular confirmado de Inmunodeficiencia Primaria, en el periodo comprendido de Enero del 2000 a Abril del 2016.

- Pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencia Primaria que cumpla con criterios clínicos y/o laboratoriales determinados por la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS), (Ver anexo 2).

Criterios de Exclusión

- Pacientes con diagnóstico descartado de Inmunodeficiencia Primaria.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Independientes:

| VARIABLE | DEFINICION | TIPO DE VARIABLE | UNIDADES DE MEDICIÓN |
|-------------|---|-----------------------|----------------------|
| Sexo | Genero biológico del paciente | Dicotómica | Masculino/Femenino |
| Edad | Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo | Cuantitativa discreta | Años |
| Procedencia | Localidad donde se origina paciente | Cualitativa Nominal | Estados de Mexico |

Dependientes:

| VARIABLES | DEFINICIÓN | TIPO DE VARIABLE | UNIDADES |
|------------------------------|---|-----------------------------------|---|
| Defecto Molecular o Genética | Afección patológica causada por una alteración del genoma. | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si/No |
| Herencia Genética | Proceso por el cual las características de los individuos se transmiten a su descendencia, ya sean características fisiológicas, morfológicas o bioquímicas | Cualitativa Nominal | Ligada al Cromosoma X Autosómica Reseciva Autosómica Dominante No Consignado |

| VARIABLES | DEFINICIÓN | TIPO DE VARIABLE | UNIDADES |
|----------------------------|--|--------------------------------|--|
| Antecedente Familiar | Información sobre características de ciertas enfermedades en una familia. | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si/No |
| Edad de diagnóstico | Tiempo transcurrido desde su nacimiento al momento de diagnóstico de patología | Cuantitativa discreta | meses |
| Enfermedad Asociada | Patologías que se desarrollaron durante evolución de paciente sin ser causada por patología de base | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si/No |
| Enfermedad Maligna | Enfermedades en las que hay células anormales que se multiplican sin control y pueden invadir los tejidos cercanos | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si/No |
| Presentación de Enfermedad | Manifestación de síntomas, signos o trastornos laboratoriales que caracterizan a una enfermedad. | Cualitativa Nominal | Infecciones Linfoproliferación Autoinmunidad Cutáneas Neurológicas |
| Sinusitis | Inflamación de los senos del cráneo y nariz, debida a una infección de las fosas nasales | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si/No |
| Otitis Media | Infección supurada del oído medio | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si/No |
| Meningitis | Inflamación de las meninges debida a una infección vírica o bacteriana. | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si/No |

| VARIABLES | DEFINICIÓN | TIPO DE VARIABLE | UNIDADES |
|-----------------------------|---|--------------------------------|----------|
| Gastroenteritis Aguda | Alteración intestinal que se caracteriza por la mayor frecuencia, fluidez y aumento de evacuaciones. | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si/No |
| Infecciones Cutáneas | Son agresiones de la piel esencialmente de origen bacteriano secundario a microorganismo. | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si/No |
| Neumonía No Complicada | Inflamación de los pulmones, causada por la infección de un virus o una bacteria, que se caracteriza por la presencia de fiebre alta, escalofríos, dolor intenso en el costado afectado del tórax, tos y expectoración. | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si/No |
| Neumonía Complicada | Infección neumónica no se limita al parénquima pulmonar sino que se extiende a las pleuras. | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si/No |
| Neumonía de Focos Múltiples | Múltiples imágenes de opacidad radiológica, generalmente mal definidas, sin límites segmentarios, acompañado de un grave estado general del paciente | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si/No |
| Neumonía Recurrente | 2 o más episodios de neumonía en un año o más de 3 neumonías en cualquier tiempo. | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si/No |
| Bronquiolitis | Inflamación de las vías aéreas pequeñas. | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si/No |

| VARIABLES | DEFINICIÓN | TIPO DE VARIABLE | UNIDADES |
|--|---|--------------------------------|-----------------|
| Tuberculosis | Infección bacteriana crónica causada por Mycobacterium tuberculosis | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si/No |
| Hipertensión arterial Pulmonar | presión media en la arteria pulmonar (PAPm) > 25 mmHg | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si/No |
| Neumonía Intersticial Linfoidea | Proceso inflamatorio crónico con lesión difusa del parénquima pulmonar afecta el intersticio, epitelio, espacios alveolares y al endotelio capilar. | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si/No |
| Hiperplasia Linfoidea | inflamación de los ganglios linfáticos. | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si/No |
| Timoma | Neoplasia del timo, específicamente de células epiteliales del timo | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si/No |
| Linfoma | Enfermedad sistémica con disregulación de las células originadas en los ganglios linfáticos | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si/No |
| Tomografía de Alta Resolución Pulmonar | Es una técnica especializada que se utilizan parámetros específicos, obtiene reconstrucciones con una resolución espacial de 0.1 a 0.3 mm. | Cualitativa Nominal Dicotómica | Normal/alterada |
| Engrosamiento Bronquial | engrosamiento de paredes a nivel bronquios | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si/No |
| Bronquiectasia | Dilatación permanente de uno o varios bronquios que puede ser congénita o infecciones | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si/No |

| VARIABLES | DEFINICIÓN | TIPO DE VARIABLE | UNIDADES |
|---------------------------------------|---|-----------------------------------|--|
| Espirometria | Pruebas respiratorias sencillas, bajo circunstancias controladas, que miden la magnitud absoluta de las capacidades pulmonares y los volúmenes pulmonares | Cualitativa Nominal | Patron Normal Patron Obstructivo Patron Restrictivo No Evaluado |
| DLCO | Capacidad del pulmón de difusión para el monóxido de carbono (DLCO) | Cualitativa Nominal | Normal Leve Moderada Severa |
| Plestismografía | Técnica de diagnóstico consistente en determinar las variaciones del flujo sanguíneo en una arteria o vena mediante el uso de un pletismógrafo. | Cualitativa Nominal | Normal Alterada |
| Gammagrama pulmonar | Técnica que permite el estudio de la distribución regional de la perfusión pulmonar mediante la utilización de radiofármacos. | Cualitativa Nominal | Ausencia perfusión Hipoperfusión Normal |
| Tratamiento Convencional | Tratamiento alternativo o complementario para su patología | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si/No |
| Gammaglobulina | Proteína preparada del suero sanguíneo que es portadora de anticuerpos | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si/No |
| Trasplante de Células Hematopoyéticas | Reemplazo de células formadoras de sangre de la médula ósea | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si/No |

| VARIABLES | DEFINICIÓN | TIPO DE VARIABLE | UNIDADES |
|-------------------------------|---|-----------------------------------|----------|
| Inmunomodulador | Sustancia que modifica al sistema inmune, como la producción de anticuerpos, el reconocimiento antigénico, o la secreción de mediadores inflamatorios | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si/No |
| Antibióticos Profilácticos | Son sustancias utilizadas para impedir el desarrollo de bacterias | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si/No |

MÉTODO ESTADÍSTICO

- Análisis estadístico descriptivo con medidas de tendencia central y de dispersión; en términos de porcentajes para variables nominales, mediana y rango.
- Se creará una base de datos en base a la hoja de cálculo Excel donde se transcribirá toda la información recolectada para su análisis El análisis estadístico se realizará con el programa SPSS Inc versión 22.0.

VI. FINANCIAMIENTO:

El presente protocolo no cuenta con financiamiento externo al INP, dado que es un estudio descriptivo no generará gastos adicionales al Instituto Nacional de Pediatría.

ASPECTOS ÉTICOS:

En acuerdo con los principios y las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BPC) de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de 1964, cuyo objetivo es la investigación en Farmacología Clínica y con apoyo en lo previsto, en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de prestación de Servicios de Atención Médica, de acuerdo a la Declaración de Helsinki, adoptada por la

18°deg; Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29°deg; Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35°deg; Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41° deg; Asamblea Médica Mundial (Hong Kong,1989), donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad. Este estudio se llevara a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

VII. RESULTADOS

Se realizó una revisión de expedientes clínicos activos, en el periodo de Enero del 2000 a Abril del 2016 que acudieron al servicio de Inmunología Clínica del Instituto Nacional de Pediatría con sospecha de Inmunodeficiencia primaria; de los cuales 144 cumplieron con los criterios de inclusión, en este momento se cuenta con una revisión de 70 casos. Dentro de los datos demográficos, 75% (53) fueron hombres y 25% mujeres (17) con una relación 3:1; la edad actual promedio fue de 10 +/- 3 años con una mínima de 4 años y máxima de 18 años. En cuanto a la procedencia se encontró la siguiente: Estado de Mexico en un 35% (25), Ciudad de Mexico 30% (21), Veracruz 5.7% (4), Oaxaca 5.7% (4), Michoacan 4.2% (3), Guerrero 4.2% (3) y Puebla 4.2% (3), Quintana Roo 2.8% (2), Guadalajara 1.4% (1), San Luis Potosí 1.4% (1), Hidalgo 1.4% (1), Tlaxcala 1.4% (1) y Villa Hermosa 1.4% (1).

Con respecto a la distribución de Inmunodeficiencia Primaria que cumplieron criterios clínicos y/o laboratoriales determinados por la IUIS, se clasificaron en: 1. Inmunodeficiencia con afectación celular e inmunidad humoral 10% (7), 2. Síndromes asociados a Inmunodeficiencias combinadas 11.4% (8), 3. Deficiencia de predominio de Anticuerpos 44.2% (31), 4. Enfermedades con disregulación Inmune 8.5% (6), 5. Deficiencia Congénita de Fagocitosis 20% (14), 6. Defectos Intrínsecos de la Inmunidad Innata 4.2% (3), 7. Defectos de Complemento 1.4% (1), 8. Síndromes Autoinflamatorios y fenocopias de inmunodeficiencias primarias no se reportó hasta el momento ningún caso confirmado. Se describe la distribución por subgrupos en la tabla No 3.

Tabla No 3. Distribución de Inmunodeficiencias Primarias

| Clasificación IUIS | Inmunodeficiencia Primaria (n=70) | Porcentaje |
|--|--|------------|
| Inmunodeficiencia con afectación celular e inmunidad humoral | Inmunodeficiencia Combinada Severa (4) Síndrome Hiper IgM (3) | 10 % |
| Síndromes asociados a Inmunodeficiencias combinadas | Síndrome de Wiskott Aldrich (4) Ataxia Telangectasia (4) | 11.4 % |
| Deficiencia de predominio de Anticuerpos | Agammaglobulinemia (12) Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV) (8) Defecto de Polisacáridos (6) Hipogammaglobulinemia Transitoria de la Infancia (3) Deficiencia de Subclases (1) Deficiencia de IgA (1) | 44.2 % |
| Enfermedades con Disregulación Inmune | Síndrome de Griscelli (3) Hermansky Pudlak (1) Síndrome Linfoproliferativo Autoinmune (1) Linfocitosis Familiar (1) | 8.5 % |
| Deficiencia Congénita de Fagocitosis | Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC) (13) Neutropenia Cíclica (1) | 20 % |
| Defectos Intrínsecos de la Inmunidad Innata | Enfermedad mendeliana con susceptibilidad a micobacterias. (3) | 4.2 % |
| Defectos de Complemento | Deficiencia de C3 (1) | 1.4 % |

La edad de inicio de síntomas sugestivos de inmunodeficiencia primaria, fue un promedio de 17 meses, en una edad mínima de 0 a 10 años, sin embargo se encontró una edad promedio al diagnóstico de 3 años; siendo las principales manifestaciones clínicas: infecciosas en un 80% (56) como: neumonía en 67.1% (47), sinusitis 51.2% (36), otitis media, gastroenteritis aguda 47.1% (33) y meningitis 7.1% (5); otras manifestaciones fueron linfoproliferación 10% (7), Cutáneas 5.7% (4) Neurológicas 2.8% (2) y autoinmunidad 1.4% (1).

En cuanto el antecedente familiar de los 70 pacientes descritos, 17% (12) contaron con historia familiar positiva; siendo el familiar afectado: hermanos (10) y tíos maternos (2), otra característica que se presentó fue consanguinidad en 4 pacientes. El tipo de herencia genética que predominó fue la ligada al cromosoma X en 40% (28), autosómica recesiva 5.7% (4), autosómica dominante 1.4% (1) y un 52% (37) no se consignó. Y se determinó en un 30% (21) de los pacientes defecto molecular.

Las enfermedades que se asociaron con inmunodeficiencia primaria fueron Gastrointestinales 18.5% (13) incluyendo: alergia a proteína de la leche de vaca (APLV) (4), reflujo gastroesofágico (6), obstrucción de colédoco (2), pólipos rectales y alteración de la mecánica de la deglución (1), Neurológicas 18.5% (13) predominando epilepsia (9), retraso global del neurodesarrollo (3) y evento cerebro vascular (1); alérgicas 14.2% (10) describiendo asma (5), rinitis alérgica (3), dermatitis atópica (1) y Alergia alimentaria (1); autoinmunidad 11.4% (8) reportando neutropenia (3), poliarteritis nodosa (2), enfermedad de Kawasaki, vitiligo (1) y enfermedad celíaca (1), en cuanto enfermedades cutáneas fue un 11.4% (8), siendo dermatosis no especificadas (2), eccema (1), dermatitis atópica (1), pilomatrixoma (1), Steven Johnson (1), alopecia areata (1) pitiriasis rosada (1); endocrinológicas se reportó 5.7% encontrándose 4 pacientes con hipotiroidismo y se reportó un caso de neoplasia (linfoma de células B).

Otras enfermedades asociadas fueron acidosis tubular renal (4), hipoacusia (2), pie equino varo (1), Ehlers Danlos (1), síndrome de Down (1) y comunicación intraauricular (1).

Tabla No. 4 Manifestaciones y complicaciones respiratorias en Inmunodeficiencias Primarias.

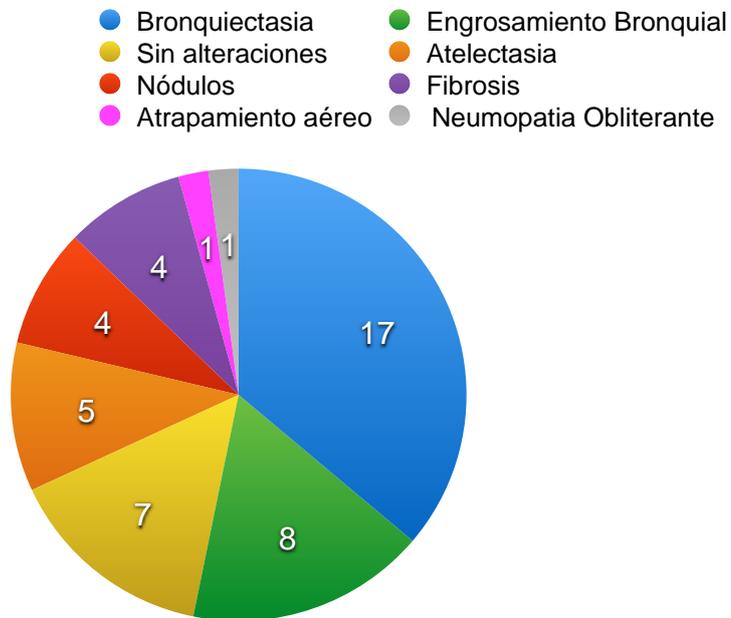
| Clasificación de IDP | Infecciosas | No Infecciosas | Enfermedad Crónica pulmonar | Enfermedades Crónicas Inflamatorias | Enfermedad Linfoproliferativa benigna | Neoplasias Malignas |
|--|---|---|------------------------------------|--|---------------------------------------|---------------------|
| Inmunodeficiencia con afectación celular e inmunidad humoral | Neumonía (4) Otitis (3) Sinusitis (2) | Bronquiectasias (1) Engrosamiento Bronquial (1) | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Síndromes asociados a Inmunodeficiencias combinadas | Sinusitis (5) Neumonía (4) Otitis Media (3) | _____ | _____ | Neumonitis Intersticial Linfoidea (1) | _____ | _____ |
| Deficiencia de predominio de Anticuerpos | Neumonía (23) Sinusitis (20) Otitis Media (19) Neumonía Complicada (4) | Bronquiectasias (14) Engrosamiento Bronquial (2) Patrón Obstructivo (2) Patrón Restrictivo (1) | Asma (3) Rinitis (3) | Neumonitis Intersticial Linfoidea (1) Bronquiolitis Obliterante (2) | _____ | _____ |
| Enfermedades con Disregulación Inmune | Neumonía (5) Sinusitis (4) Otitis Media (3) | _____ | Hipertensión Arterial Pulmonar (1) | Neumonitis Intersticial Linfoidea (1) | _____ | _____ |
| Deficiencia Congénita de Fagocitosis | Neumonía (12) Sinusitis (6) Otitis Média (3) Neumonía Necrotizante (1) | Bronquiectasias (2) Patrón Obstructivo (1) | Asma (1) | _____ | _____ | _____ |
| Defectos Intrínsecos de la Inmunidad Innata | Neumonía (2) Otitis Media (2) Sinusitis (1) | Engrosamiento Bronquial (1) | _____ | _____ | _____ | _____ |

| Clasificación de IDP | Infecciosas | No Infecciosas | Enfermedad Crónica pulmonar | Enfermedades Crónicas Inflammatorias | Enfermedad Linfoproliferativa benigna | Neoplasias Malignas |
|-------------------------|--------------------------|----------------|-----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------|
| Defectos de Complemento | Neumonía y Sinusitis (1) | — | Asma (1) | — | — | — |

De los 70 pacientes, 15 se les realizó pruebas de funcionamiento respiratorio siendo utilizadas las siguientes pruebas: Espirometría+DCLO+Pletismografía (2), Espirometría+Gammagrama (3), Espirometría (6), Gammagrama (3) y DCLO+Pletismografía (3). De los cuales se reportaron espirometrías normales (5), con patrón obstructivo (4) y patrón restrictivo (2). Se elaboraron en 5 pacientes DLCO reportando (3) en rangos normales y (2) con difusión disminuida; y cuanto al gammagrama pulmonar fue realizado en 6 de los pacientes, (1) con ausencia de perfusión secundario a atelectasia, (4) resultaron con hipoperfusión, y (1) normal; se efectuó pletismografía en 5 pacientes (4) con reporte normal y (1) con patrón restrictivo.

De los 30 pacientes evaluados se les realizó tomografía pulmonar de alta resolución, describiéndose las alteraciones más frecuente en figura 2.

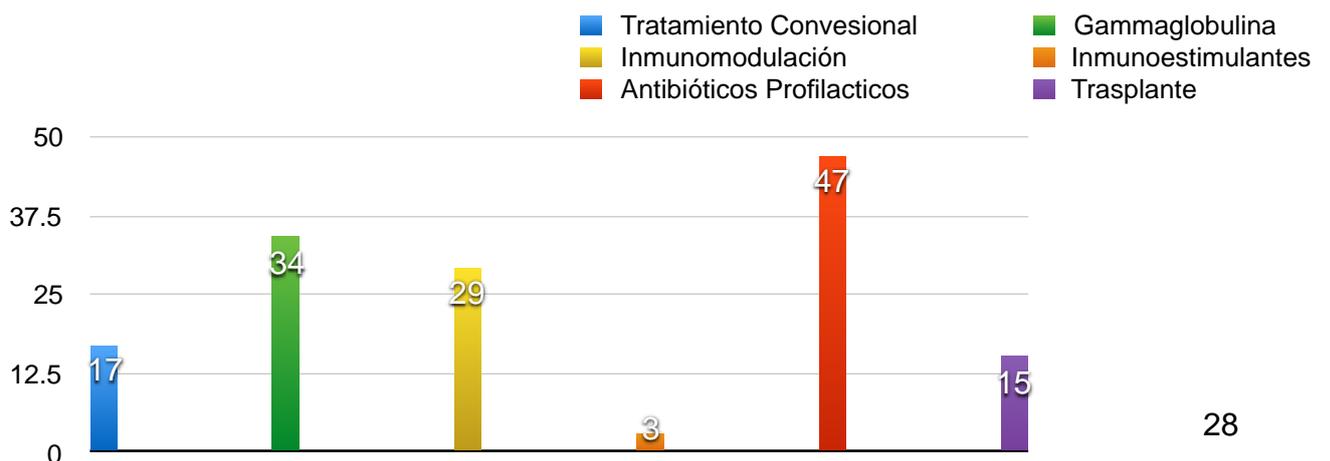
Figura 2. Alteraciones tomográficas en pacientes con Inmunodeficiencia Primaria.



Dentro de las alteraciones tomográficas la más frecuente fueron las bronquiectasias, predominando en las deficiencias de anticuerpos distribuidas así: IDCV 41% (7), Agammaglobulinemia 35% (6), EGC 11.7% (2), SCID e Hiper IgM un 0.05% (2).

En cuanto al tratamiento de manera integral en Inmunodeficiencias primarias se encontraron los siguientes, ver Figura No. 3

Fig No. 3. Tratamiento de Inmunodeficiencias Primarias.



De los 70 pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencia primaria que recibieron tratamiento convencional quirúrgico durante su revisión se describen en la tabla No. 5.

Tabla No. 5 Tratamiento Convencional Quirúrgico en pacientes con Inmunodeficiencia primaria.

| Tratamiento Convencional | Pacientes (n=18) | Inmunodeficiencia Primaria |
|--------------------------|------------------|---|
| Lobectomia | 1 | Agamaglobulinemia |
| Amigdalectomia | 2 | Deficiencia de Polisacaridos (1) Inmunodeficiencia Común Variable (1) |
| Esplenectomia | 1 | Síndrome Wiskott Aldrich |
| Mastoidectomía | 3 | SCID (1) Deficiencia de Polisacaridos (1) Inmunodeficiencia Común Variable (1) |
| Toracotomia | 3 | Agammaglobulinemia(2) Inmunodeficiencia Común Variable (1) |
| Timpanomastoidectomía | 4 | Deficiencia de Polisacaridos (1) Hiper IgM (1) Inmunodeficiencia Común Variable (1) Deficiencia de Subclases IgG 3 (1) |
| Decorticación | 4 | Defecto del Eje IL12/IFN (1) Ataxia Telangiectasia (1) Agammaglobulinemia (2) |

VIII. DISCUSION

Las inmunodeficiencias primarias son enfermedades descritas desde hace más de 80 años; primera observada fue ataxia Telangiectasia descrita por W. Schultz¹, con el pasar de los años su definición y clasificación se han basado en los fenotipos inmunológicos y heterogeneidad genética, ampliamente utilizados para caracterizarlas². Actualmente las inmunodeficiencias tienen un extenso espectro en sus formas de presentación, pueden cursar con susceptibilidad a infecciones, trastornos en la regulación inmunológica, como autoinmunidad, alergia y susceptibilidad a neoplasias. A medida del tiempo se han identificado manifestaciones clínicas que nos hace sospechar IDP de una manera más temprana, concomitantemente con nuevos métodos que apoyan y aportan al médico mayor facilidad diagnóstica.

El objetivo principal de este estudio fue identificar las principales manifestaciones pulmonares que afectan a este grupo de enfermedades, dentro de las características demográficas se mostró una similitud con series de casos ya descritas en la literatura¹²; predominando el sexo masculino en un 75%, con una edad actual promedio de 10 años, con inicio de síntomas sugestivos a IDP a los 18 meses y con media de diagnóstico de 4.4 años; en cuanto a la procedencia el grupo de IDP se concentró en el centro del país con predominio a la Ciudad de Mexico y Estado de Mexico 65% correspondiendo a los datos descritos por Lugo et al. en población similar, con diferencia en cuanto el retraso al diagnóstico encontramos un periodo de 36.2 meses comparado a 22 meses¹⁶; lo que puede ser condicionado por la pericia médica en cuanto a la identificación de síntomas sugestivos a IDP y la referencia temprana a un centro de atención médica; lo cual genera una alarma en el ámbito médico ya que las principales manifestaciones de estas enfermedades las podemos observar a temprana edad, por lo que a un mayor retraso en el diagnóstico se pueden presentar un incremento en las complicaciones confirmando un aumento en la morbimortalidad.

Se ha documentado un mayor número de defectos genéticos asociados a estas enfermedades, aumentando su prevalencia, siendo las más frecuentes en un 50 a 55% las deficiencias de predominio de anticuerpos, en nuestra serie de pacientes estudiados se encontró un 44.2% el cual es similar a lo descrito por Takada et al¹⁵, seguido de los defectos congénitos de fagocitosis y síndromes asociados a inmunodeficiencia en un 20 a 11.4% respectivamente.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, los síntomas en IDP pueden ser variables dependiendo del defecto inmunológico, sin embargo hay manifestaciones sugestivas que nos hacen sospecharlas, una de ellas son las infecciones a repetición las cuales pueden ser de leves a graves con una evolución en la mayoría de los casos crónica, principalmente con afección de vías aéreas, tanto superiores como inferiores; se ha descrito a nivel mundial, afección a este nivel en un 70 a 80% , siendo el grupo de IDP más afectado las deficiencias humorales, en nuestro estudio se presentaron con mayor prevalencia otitis media, sinusitis en el 36% y neumonía recurrentes en un 47%.

A nivel respiratorio aparte de las manifestaciones infecciosas tenemos otro tipo de complicaciones, las cuales pueden estar presente durante la evolución de estas enfermedades, exacerbadas por procesos infecciosos severos y recurrentes además de eventos de aspiraciones e inmunocompromiso secundario a estas patologías.²¹

Para complementar el diagnóstico existen métodos de imagen como la tomografía de alta resolución (TACAR) que es el estándar para detectar manifestaciones no infecciosas; Bondioni et al¹², describió 45 pacientes con inmunodeficiencias primarias a los que se les realizó TACAR; de los cuales 12 pacientes presentaron bronquiectasias siendo el 58.3%, consolidado en parénquima pulmonar 50% y enfisema 16.6%; en nuestra serie de casos correlacionamos como la literatura lo refiere a las bronquiectasias como la manifestación no infecciosa más frecuentes

encontrándose en un 24%, predominado en pacientes con deficiencia de anticuerpos, específicamente en IDCV en un 41%; sin embargo la limitación que encontramos fue un registro incompleto en el expediente clínico de los reportes en cuanto a las alteraciones en estudios de imagen, por lo que los datos a este respecto pudieran ser mayores.

Otros métodos que nos orientan en la evaluación y seguimiento en aquellos pacientes que presentan manifestaciones pulmonares son las pruebas de función pulmonar (PFP) como la espirometría, DLCO, Pletismografía y gammagrama pulmonar, brindándonos información importante para la detección oportuna y tratamiento de las mismas. Dentro de nuestro estudio se realizaron en 15 pacientes durante su evaluación, encontrándose alteradas en un 20%. Existen estudios donde estos métodos de seguimiento respiratorio son útiles ya que se modifican con el uso concomitante de tratamiento como el remplazo con gammaglobulina, lo cual es un dato importante para el seguimiento de nuestros pacientes con dichas pruebas. Además se ha demostrado que las alteraciones en la función respiratoria que son generadas por las condiciones infecciosas; principalmente en pacientes con IDCV, se ven reflejadas en estudios de imagen así como en pruebas de función pulmonar. Uno de estos estudios fue descrito por Van Zeggerren y colaboradores²⁸, quienes documentaron la correlación de las imágenes de la TACAR y las PFP en relación a las alteraciones fisiológicas, en una cohorte de 51 pacientes con IDCV, refiriendo que los pacientes que presentaron atrapamiento aéreo, tuvieron correlación con el estudio de imagen y alteración de las PFP²⁸; afirmando con estos datos que un abordaje completo en pacientes con afección pulmonar es necesario para determinar el compromiso respiratorio, resultando útil para el seguimiento y vigilancia estas manifestaciones y complicaciones en pacientes con IDP.

IX. CONCLUSIONES

En los pacientes con Inmunodeficiencias primarias se encontró un retraso en el diagnóstico de 3 años, predominando en la etapa preescolar; considerando que estas patologías son de inicio temprano, pueden generar en el paciente complicaciones durante el curso de su enfermedad las cuales en su mayoría son irreversibles, aumentando la morbimortalidad. Dentro del grupo de Inmunodeficiencias primarias las deficiencias de anticuerpos fueron las que predominaron y las manifestaciones como complicaciones respiratorias más frecuentes en estos pacientes fueron infecciosas predominando neumonías recurrentes y a nivel tomográfico las bronquiectasias.

Existe una diversidad de manifestaciones respiratorias descritas en el grupo estudiado por lo que es necesario integrar como parte del abordaje de rutina las pruebas pulmonares, ya que nos aportan información valiosa en cuanto al diagnóstico y pronóstico, lo cual repercute en el tratamiento de nuestros pacientes.

X. LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

1. Durante la realización de este estudio, se genero pérdida de información ya que no se encontraron datos completos en expedientes clínicos ni radiológico por su antigüedad.
2. Hasta el momento no se realizan de manera rutinaria la toma de estudios de función respiratoria como Tomografía de alta de resolución agregado la falta de descripción de estudios de imagen.
3. No se cuenta con todos los metodos diagnóstico para una adecuada evaluacion a este nivel, agregado a esto fuga de información

XI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| ACTIVIDADES | | | | | |
|--|------------|-------------------|------------------|-------------|--------------|
| Diseño Metodologico del Estudio | Abril 2016 | | | | |
| Revisión de Comité de Investigación | | Abril - Mayo 2016 | | | |
| Recolección de Datos y Análisis de Resultados | | | Junio-Julio 2016 | | |
| Presentación de Datos en foro de Investigación | | | | Agosto 2016 | |
| Publicación de Resultados | | | | | Octubre 2016 |

XII. BIBLIOGRAFIA

1. Hans D. Ochs and Walter H. Hitzig, History of primary immunodeficiency diseases. *Current Opinion in Immunology*, Volume 12, Number 6, Dec 2012.
2. Notarangelo, L, Casanova, J, Primary immunodeficiencies: increasing market share, *Current Opinion in Immunology* 2009, 21:461–465.
3. Taruscio D, Capozzoli F, Frank C. Rare diseases and orphan drugs. *Ann Ist Super Sanita*. 2011;47:83-93. doi:10.1111/j.1365-2125.2006.02617.x.
4. McCusker C, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011;7 Suppl 1:S11. doi:10.1186/1710-1492-7-S1-S11.
5. Bousfihai A, et al, The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies, *J Clin Immunol*, Sept 2015, DOI 10.1007
6. Gupta S, Louis AG. Tolerance and autoimmunity in primary immunodeficiency disease: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(2):162-169. doi: 10.1007/s12016-012-8345-8. (1).
7. Casanova J-L, Abel L. Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. *Science*. 2007;317:617-619. doi:10.1126/science.1142963.
8. Modell V, Gee B, Lewis DB, et al. Global study of primary immunodeficiency diseases (PI)—diagnosis, treatment, and economic impact: an updated report from the Jeffrey Modell Foundation. *Immunol Res*. 2011;51:61-70. doi:10.1007/s12026-011-8241-y.
9. Uzzaman, A, Ramsay L, Fuleihan, M, Approach to primary immunodeficiency, *Allergy and Asthma Proceedings*, May–June 2012, Vol. 33, No. 3, doi: 10.2500.
10. Lear S, Condliffe A. Respiratory infection and primary immune deficiency—what does the general physician need to know? *JR Coll Physicians Edinb*. 2014;(44):

149-155. <http://www.rcpe.ac.uk/sites/default/files/condliffe.pdf>. Accessed September 20, 2014.

11. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol*. 2013;33(1):1-7. doi: 10.1007/s10875-012-9751-7.
12. Bondioni, M, Duse M, et al, Pulmonary and Sinusal Changes in 45 Patients With Primary Immunodeficiencies: Computed Tomography Evaluation, *J Comput Assist Tomogr* & Volume 31, Number 4, July/August 2007.
13. Khalilzadeh S, et al., Primary Immunodeficiency in Children: Report of Seven Years Study, *Tanaffos* 2011; 10(2): 38-43.
14. Membrilla- Mondragón, J, Staines-Boone, T, Sanchez, L, Ruiz, M, Complicaciones pulmonares en pacientes pediátricos con inmunodeficiencias primarias (IDP), *Gac Med Mex*. 2015;151:157-63.
15. Takada, H, Primary immunodeficiency in Japan; epidemiology, diagnosis, and pathogenesis, *Pediatrics International* (2013) 55, 671–674 doi: 10.1111/ped.12224.
16. Lugo, S, Ramirez, G, Cruz A, Medina E, Ramirez A, et al, Clinical Features, Non-Infectious Manifestations and Survival Analysis of 161 Children with Primary Immunodeficiency in Mexico: A Single Center Experience Over two Decades, *J Clin Immunol* (2016) 36:56–65, DOI 10.1007/s10875-015-0226-5.
17. O'Sullivan MD, Cant AJ. The 10 warning signs: a time for a change? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(6):588-594. doi:10.1097/ACI.0b013e3283591534.
18. Bierry G, Julien B, Cindy B, et al. Thoracic Manifestations of Primary Humoral Immunodeficiency : A Comprehensive. *Radiographics*. 2009;29(7):1909-1920.

19. Haidopoulou K, Calder A, Jones A, Jaffe A, Sonnappa S. Bronchiectasis secondary to primary immunodeficiency in children: longitudinal changes in structure and function. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(7):669-675. doi:10.1002/ppul.21036.
20. Touw CML, van de Ven AA, de Jong PA, et al. Detection of pulmonary complications in common variable immunodeficiency. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21:793-805. doi:10.1111/j.1399-3038.2009.00963.x.
21. Hampson FA, Chandra A, Screatton NJ, et al. Respiratory disease in common variable immunodeficiency and other primary immunodeficiency disorders. *Clin Radiol.* 2012;67:587-595. doi:10.1016/j.crad.2011.10.028.
22. Jesenak M, Banovcin P, Jesenakova B, Babusikova E. Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children. *Front Pediatr.* 2014;2(July):77. doi:10.3389/fped.2014.00077.
23. Nonas, S, Pulmonary Manifestations of Primary Immunodeficiency Disorders, *Immunol Allergy Clin N Am* 35 (2015) 753–766, doi.org/10.1016/j.iac.2015.07.004.
24. Mogica-Martinez MD, Garcia-Lara S, Silva-Vera R, Montaña-Velazquez B, Cruz-Mérida A, Santibañez-Bustamante J M-MJ. Neumopatías en pacientes con inmunodeficiencias primarias en tratamiento con gammaglobulina intravenosa. 2007;54(1):14-19.
25. Galindo-Pacheco A-M et al. Calidad de vida en adultos con inmunodeficiencia común variable y bronquiectasias. *Rev Alerg México.* 2013;60:123-128.
26. Edgar JDM, Buckland M, Guzman D, et al. The United Kingdom Primary Immune Deficiency (UKPID) Registry: report of the first 4 years' activity 2008-2012. *Clin Exp Immunol.* 2014;175(1):68-78. doi:10.1111/cei.12172.

27. Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol*. 2007;27(5):497-502. doi:10.1007/s10875-007-9103-1.
28. Van Zeggeren, A. van de Ven, S. Terheggen-Lagro, O.M. Mets, F.J. Beek*, J.M. Van Montfrans, P.A. de Jong, High-resolution computed tomography and pulmonary function in children with common variable immunodeficiency, *Eur Respir J* 2011; 38: 1437–1443 DOI: 10.1183/09031936.00173410.

XIII. ANEXO 1. REGISTRO DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

1. DATOS GENERALES

Nombre: _____

Fecha captura datos: _____ Edad actual : _____ No.exp. _____

Número de registro _____ (LASID)

Fecha nacimiento: día ___/mes ___/año ___ Género: M ___ F ___

Ciudad Nac. _____ Región: _____

Informante _____

2. DIAGNÓSTICO DE PACIENTE

A. CLINICO/FENOTIPICO _____
Edad al diagnóstico ___ a ___ m Seguimiento ___ a ___ m Periodo No ___ Si ___

B. DEFECTO MOLECULAR _____

C. HERENCIA Esporádica ___ LX ___ Madre portad. Descon ___ Si ___ No Autosom reces ___ dom ___

D. PRESENTACIÓN (por ej. trombocitopenia, hepatoesplenomegalia, infecciones, etc.)

Edad a ___ m ___ Presentación _____

F. Diagnóstico sospechado por historia fam.: No ___ Si ___ Prenatal No ___ Si ___ edad gest. m ___

G. ENF ASOCIADA _____

H. ENF SECUNDARIA (S) No ___ Si ___ Nombre (s) _____

I. ENF MALIGNA _____ Edad ___ a ___ m

3. ANTECEDENTES FAMILIARES

HISTORIA FAMILIAR

Negativa ___ Positiva ___ Número familiares afectados _____

Edad de presentación: _____ Edad de diagnóstico _____

Diagnóstico de admisión: _____

Pátologías Asociadas: _____

4. NUTRICION

RETARDO PONDOESTATURAL No ___ Si ___ Edad: a ___ m ___

PESO NAC. g _____ LACTANCIA MATERNA (Meses) _____

TALLA AL DIAGNOSTICO _____ cm PESO AL DIAGNOSTICO _____ kg

5. CALIDAD DE VIDA

No. HOSPITALIZACIONES (vida) _____

TIEMPO EN HOSPITAL (semanas) ___ CUIDADOS INTENSIVOS No ___ Si ___ días ___ sems ___

AÑOS EN LA ESCUELA ___ AUSENTISMO (semanas) _____

EDAD FALLECIMIENTO a ___ m ___ Causa _____

6. INFECCIONES ASOCIADAS

| TIPO | Edad inicio | Crónica | Recurrente | Número | Organismo/comentarios |
|-----------|-------------|---------|------------|--------|-----------------------|
| IRA/OM | | | | | |
| Sinusitis | | | | | |
| Neumonía | | | | | |

| | | | | | |
|-----------------------------|--|--|--|--|--|
| Sepsis | | | | | |
| Meningitis | | | | | |
| Diarrea | | | | | |
| Inf.cutanea | | | | | |
| Candidiasis | | | | | |
| Otros(especifique): | | | | | |

7. MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS

1. No infecciosas

Enfermedad alérgica:

Asma si ___ No ___ Controlada ___ Parcialmente No Controlada ___ No Controlada ___
 Rinitis alérgica Si ___ No ___ Leve intermitente ___ Leve persistente ___ Moderada-grave
 Intermitente ___ Moderada-grave persistente ___
 Dermatitis Atópica Si ___ No ___
 Conjuntivitis Alérgicas Si ___ No ___
 Alergia Alimentaria Si ___ No ___
 ABPA si ___ No ___

Alteraciones bronquiales:

Engrosamiento bronquial Si ___ No ___
 Bronquiectasias Si ___ No ___

Alteraciones en la ventilación

Patrón obstructivo Si ___ No ___
 Patrón restrictivo Si ___ No ___

2. Infecciosas

a. Superiores

IRA Si ___ No ___ Episodios ___
 OM Si ___ No ___ Episodios ___
 Sinusitis Si ___ No ___ Episodios ___

b. Inferiores

Neumonías no complicada Si ___ No ___ Episodios ___
 Neumonía complicada Si ___ No ___ Episodios ___
 Focos múltiples Si ___ No ___ Episodios ___
 Recurrente Si ___ No ___ Episodios ___
 Bronquiolitis Si ___ No ___ Episodios ___
 Tuberculosis Si ___ No ___
 Aspergilosis Pulmonar Si ___ No ___

3. Enfermedad pulmonar crónica

Fibrosis Pulmonar Idiopática Si ___ No ___
 HTAP Si ___ No ___

4. Condiciones inflamatorias crónicas

a. Enfermedad Pulmonar Intersticial

Neumonía organizada Si ___ No ___ Episodios ___
 Neumonía Intersticial linfocítica Si ___ No ___ Episodios ___
 Neumonía no usual Si ___ No ___ Episodios ___
 Neumonía no específica Si ___ No ___ Episodios ___

5. Enfermedades Linfoproliferativas

a. Hiperplasia linfocítica Si ___ No ___
 b. Timoma Si ___ No ___
 c. Linfoma Si ___ No ___

8. FUNCIÓN PULMONAR

| | PRIMERA VEZ | DIAGNOSTICO | 1 AÑO |
|--------------------|-------------|-------------|-------|
| FEV1 | | | |
| FVC | | | |
| FEV1/FVC | | | |
| DLCO | | | |
| CPT | | | |
| Volumen residual | | | |
| Patrón obstructivo | | | |
| Patrón restrictivo | | | |

9. TRATAMIENTO

| Convencional | SI | NO | Trasplante MO | SI | NO |
|-----------------------|----|----|---|----|----|
| Nutricion Especial | SI | NO | Inmunomoduladores (pidotimod, FT) | SI | NO |
| Administración de IgG | SI | NO | Inmunoestimulantes Pulmonar OM, Bronchovaxom, Ismigen, VB, rivobac | SI | NO |
| Dosis kg/ vía | | | Otros | | |
| Frecuencia | | | Antibioticos (cual, dosis) | | |

10. EXAMENES DE LABORATORIO

| BIOMETRIA HEMATICA | | | | GRUPO SANGUINEO | | | |
|--------------------|--|--|--|----------------------|--|--|--|
| Hemoglobina | | | | Linfocitos B (CD 19) | | | |
| Hematocrito | | | | IgM | | | |
| Plaquetas | | | | IgG | | | |
| Leucocitos | | | | IgG 1 | | | |

| | | | | | | | |
|--------------------------|--|--|--|-----------------------------------|------|--|--|
| Neutrófilos | | | | IgG 2 | | | |
| Linfocitos | | | | IgG 3 | | | |
| Monocitos | | | | IgG 4 | | | |
| Eosinófilos | | | | IgA | | | |
| Basófilos | | | | IgE | | | |
| QUIMICA SANGUINEA | | | | Isoaglutinina anti-A | | | |
| Glucosa | | | | Isoaglutinina anti-B | | | |
| Urea | | | | No. Dosis DTP | | | |
| BUN | | | | Anti-tetanos | | | |
| Creatinina | | | | Anti-difteria | | | |
| Ácido Úrico | | | | V a c u n a Neumococica | Edad | | |
| Alfa 1 antitripsina | | | | Anti-serotipo 3 | | | |
| Sodio | | | | Linfocitos T (CD 3) | | | |
| Potasio | | | | CD4/μl | | | |
| Cloro | | | | CD8/μl | | | |
| Calcio | | | | Cociente CD4/CD8 | | | |
| Magnesio | | | | Conteo Basal, cpm | | | |
| Procalcitonina | | | | PHA optimo, cpm | | | |
| VSG | | | | CON A optimo, cpm | | | |
| PCR | | | | PWM optimo, cpm | | | |
| Proteínas Totales | | | | PPD mm | | | |
| Albumina | | | | Candida mm | | | |
| Globulina | | | | Tetanos mm | | | |
| CPK | | | | Difteria mm | | | |
| DHL | | | | Estreptococco mm | | | |
| TGO | | | | BCG | Edad | | |
| TGP | | | | C4 | | | |
| FA | | | | C3 | | | |
| Bilirrubina | | | | AP50 | | | |
| COAGULACION | | | | FAGOCITOSIS | | | |
| TP | | | | CD11/CD18 | | | |
| TP % | | | | Adherencia | | | |
| INR | | | | Quimiotaxis | | | |
| TPT | | | | NBT | | | |
| Dimero D | | | | D E F E C T O GENETICO | | | |
| CULTIVOS | | | | | | | |

| | | | | |
|----------------------------|--|--|--|-------------|
| Hemocultivo | | | | RX torax |
| E x u d a d o Nasofaríngeo | | | | |
| Aspirado Bronquial | | | | |
| Urocultivo | | | | TACAR torax |
| Coprocultivo | | | | |
| Secreción de piel | | | | |
| BACILOSCOPIA | | | | |

OTROS: _____

ANEXO 2. CRITERIOS CLÍNICOS Y/O LABORATORIALES PARA DIAGNÓSTICO DE IDP, ESID

| ENFERMEDAD | CRITERIOS CLINICOS PARA DIAGNÓSTICO PROBABLE DE INMUNODEFICIENCIA |
|---|--|
| Agammaglobulinemia | <p>Cel B (CD19/CD20) < 2% en dos determinaciones, con conteo de Cel T normales y:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Niveles de IgG: 200 mg/dl en < 12 meses 500 mg/dl > 12 meses o niveles normales de IgG con IgA e IgM bajas 2 Desviaciones estandar - Infecciones recurrentes antes de los 5 años de edad o historia familiar positivo de agammaglobulinemia. |
| Síndrome Linfoproliferativo Autoinmune (ALPS) | <p>Al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Esplenomegalia - Lindoadenopatias (>3 nodulos > 3 meses, sin causa infecciosa o maligna) - Citopenias Autoinmunes (> 2 lineas afectadas) - Historia de linfoma - Miembros afectados en la familia <p>Y al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dobles negativos > 6% - sFASL > 200 pg/ml - Vitamina B12 > 1500 ng/L - IL- 10 > 20 pg/ml - Apoptosis Mediados por FAS |

| ENFERMEDAD | CRITERIOS CLINICOS PARA DIAGNÓSTICO PROBABLE DE INMUNODEFICIENCIA |
|----------------------------------|--|
| Enfermedad Granulomatosa Crónica | <p>Al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infecciones por bacterias, hongos (abscesos, osteomyelitis, linfadenitis) - Neumonías recurrentes - Linfadenopatias y/o hepatomegalia y/o esplenomegalia. - Granulomas (obstrucción a nivel gastrointestinal y tracto urinario) - Manifestaciones inflamatorias crónicas (colitis, abscesos en hígado, formación de fistulas) - Retraso en el desarrollo - Afectación en miembro de la familia <p>Y Ausencia o disminuido NBT o DHR.</p> |
| IDCV | <p>Al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incremento en susceptibilidad a infecciones - Manifestaciones autoinmunes - Enfermedades granulomatosas - Linfoproliferación policlonal sin explicación <p>Y</p> <ul style="list-style-type: none"> - Marcada disminución de IgG e IgA e IgM baja, < 2 desviaciones estandar de los niveles normales para su edad. - Poca respuesta a vacunas (ausencia de isohematoglutininas) definidos como <70% de cel B de memoria. <p>Y</p> <ul style="list-style-type: none"> - Exclusión de causas de hipogammaglobulinemia - Diagnóstico después de los 4 años - Deficiencia de células T y falta de proliferación |

| ENFERMEDAD | CRITERIOS CLINICOS PARA DIAGNÓSTICO PROBABLE DE INMUNODEFICIENCIA |
|------------------------------|--|
| Neutropenia Congénita | <p>Neutropenia menos de 0.5g/L en al menos 3 ocasiones</p> <p>Ó</p> <p>Neutropenia menor a 1000 g/l al menos 3 ocasiones más al menos 1 de los siguientes</p> <ul style="list-style-type: none"> - infección por bacterias y/o hongos - lesiones o úlceras bucales y/o genitales - Onfalitis - Afectacion de un miembro de la familia <p>Y</p> <ul style="list-style-type: none"> - excluir causas de neutropenia |
| Linfohistiocitosis Familiar | <p>Al menos uno de lo siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Al menos un episodio de síndrome hemofagocítico - Miembros de la familia afectados <p>Y al menos uno o mas de lo siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - enfermedad recurrente (>4 semanas despues de iniair tratamiento para primer episodio) - Persistencia de enfermedad (no remisión) - Albinismo parcial - Ausencia de expresión de perforinas en citometria de flujo - Al menos un ensayo con desgranulación ausente (NK o CTL) o dos ensayos con reducido desgranulación. - Al menos 2 ensayos con ausencia de citotoxicidad de células NK |
| Deficiencia selectiva de IgA | <p>Al menos una de las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aumento en la suceptibilidad de infecciones - manifestaciones autoinmunes - familiar afectado <p>Y diagnostico despues de los 4 años de edad</p> <p>Y IgA idetectable < 7U/L con IGg e IgM normal</p> <p>Y descartar causas de hipogammaglobulinemia</p> <p>Y respuesta a vacunas normal</p> |

| ENFERMEDAD | CRITERIOS CLINICOS PARA DIAGNÓSTICO PROBABLE DE INMUNODEFICIENCIA |
|--|--|
| SCID | <p>Al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infección invasivas por oportunistas, bacterias, voarels o hongos. - Diarrea persistente falle al tratamiento - Afectado miembro de la familia <p>Y manifestaciones al primer año de vida Y VIH descartado Y 2 de 4 criterios de células T cumplan:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ausencia o bajos CD3 CD4 CD8 - reducción de CD4 virgenes y/o CD8 - elevados G/d - Reducción linfoproliferación o estimulación de TCR |
| Hipogammaglobulinemia transitoria de la Infancia | <p>IgG debajo del valor normal relacionada con la edad detectado en los tres primeros años de vida (por lo menos dos veces mediciones) Y descartar causas de hipogammaglobulinemia Y resolución espontánea despues de los 4 años</p> |
| Síndrome de Wiskott Aldrich | <p>Al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eccema - Infecciones recurrentes baterianas o virales - Enfermedades autoinmunes (vasculitis) - Malignidad - Reducción de expresión de WASP en sangre - Respuesta anormal a polisacardiso y/o niveles bajos de isohematoglutininas - Historia positiva ligada al X <p>Y Hombre con trombocitopenia (< 100,000 plaquetas) Y plaquetas pequeñas (< 7.5 fl)</p> |

| ENFERMEDAD | CRITERIOS CLINICOS PARA DIAGNÓSTICO PROBABLE DE INMUNODEFICIENCIA |
|---------------------------------|--|
| Disregulación Inmune | <p>Al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Manifestaciones autoinmunes - Linfoproliferación - Eccema severo - Enfermedad inflamatoria intestinal - Granuloma - Vasculitis - Síndrome hemofagocítico <p>Y al menos un hallazgo anormal numérica o función inmunológica</p> <p>Y evidencia de deficiencia de Cel T 2 o más líneas de CD4</p> <p>Asuencia en linfoproliferación</p> <p>Y sin evidencia de deficiencia de cel B (cel B bajas, hipogammaglobulinemia)</p> |
| Deficiencia de Inmunidad Innata | <p>Al menos uno de los siguientes:</p> <p>Inicio de la enfermedad antes de los 5 años de edad</p> <ul style="list-style-type: none"> * infecciones bacterianas piógenas * Infecciones inusuales y / o formas atípicas <p>Y el hallazgo inmunológica anormal dominante se refiere al sistema inmune innato (con exclusión de defectos en número de fagocitos o función), es decir TLR NF-KB dependiente de la inmunidad y IL-1R</p> <p>Y el bazo funcional (no hay cuerpos de Howell-Jolly en frotis de sangre)</p> |
| Deficiencia de Complemento | <p>Al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Un episodio de bacteriemia, meningitis o infección sistémica por Neisseria * Infecciones respiratorias recurrentes <p>Y defecto persistente de CH50 o AP50 (en tres determinaciones en 6 meses)</p> <p>Y sin evidencia de otros defectos inmunológicos convencionales</p> |