



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**“CONSENSO LATINOAMERICANO PARA EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE.
CAPÍTULO 1: TRATAMIENTO DE SOPORTE”**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA
ARMANDO PARTIDA GAYTÁN

TUTOR: DRA. BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO
DEPARTAMENTO DE ALERGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2017



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.

ÍNDICE

RESUMEN EJECUTIVO.....	6
CONSENSO LATINOAMERICANO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE. CAPÍTULO 1: TRATAMIENTO DE SOPORTE	8
INTRODUCCIÓN.....	8
INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS.....	8
INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS GRAVES	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
<i>SITUACIÓN EN LATINOAMÉRICA</i>	15
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.....	17
Pregunta subyacente.....	17
Pregunta principal.	17
Preguntas secundarias.	17
OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN	18
JUSTIFICACIÓN:	19
MATERIAL Y MÉTODOS:	20
Enfoque de la Investigación.	20
Tratamiento.....	20
Población de interés.....	20
Diseño de la Investigación.....	20
Tipo de investigación.....	20
Material de estudio:	20
PRIMER FASE - RECOPIACIÓN DE INFORMACIÓN EXISTENTE.	20
SEGUNDA FASE - CONSENSO DE EXPERTOS BAJO ESQUEMA DELPHI MODIFICADO:.....	20
RESULTADOS ESPERADOS DE LA INVESTIGACIÓN	27
CRONOGRAMA.....	28
RESULTADOS	29
Integración de intervenciones diagnósticas y terapéuticas.....	29
Integración del panel de expertos.	29
Primera ronda.	29
Segunda ronda.	30
Tercera ronda.....	30
Documento final – Consenso Latinoamericano para el tratamiento de SCID. Capítulo: tratamiento de soporte.....	31

I Métodos de aislamiento y protección para disminuir transmisión de enfermedades infecto-contagiosas.	31
II Profilaxis antimicrobiana.....	34
III Tratamiento con inmunoglobulina humana intravenosa (IGIV) y/o subcutánea (IGSC).	36
IV Aplicación de inmunizaciones.....	37
V Aspectos dietéticos y nutricionales.....	38
VI Tratamiento antimicrobiano.....	38
VII Uso de hemoderivados.....	41
VIII Pruebas rutinarias de laboratorio.....	41
IX Estudios de imagen y gabinete.....	42
X Valoraciones protocolarias.....	43
DISCUSIÓN.....	45
CONCLUSIONES	47
REFERENCIAS.....	48
Anexo 1.....	52
Criterios de Wilson y Jungner (Wilson JMG, 1968) para considerar una enfermedad al cribado poblacional universal (tamiz neonatal):.....	52
Otros criterios que han surgido (Andermann A, 2008):.....	52
La postura actual del Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EUA (U.S. Preventive Services Task Force , 2016) se enfoca en:	52
Anexo 2.....	53
Lista de contactos, instituciones correspondientes y síntesis de su respuesta.	53
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA -----	53
CANADA -----	54
ITALIA -----	54
INGLATERRA -----	54
FRANCIA -----	55
SUECIA -----	55
ALEMANIA -----	55
ARGENTINA -----	56
BRASIL -----	56
COLOMBIA -----	57
Anexo 3.....	58
Panel de expertos de Alergia e Inmunología Clínica:.....	58
Anexo 4.....	59
Carta de invitación	59
Anexo 5.....	60

CURRICULUM VITAE	60
Anexo 6.....	61
Primera ronda. Consenso Latinoamericano para el Tratamiento de Soporte de SCID - Primera Ronda	61
1. Métodos de aislamiento y protección para disminuir transmisión de enfermedades infecto-contagiosas.	61
2. Profilaxis antimicrobiana.....	64
3. Tratamiento antifúngico	64
4. Tratamiento con inmunoglobulina humana intravenosa (IGIV) y/o subcutánea (IGSC).....	65
5. Aplicación de inmunizaciones.	66
6. Aspectos dietéticos y nutricionales.....	66
7. Tratamiento antimicrobiano.	67
8. Uso de hemoderivados.	69
9. Pruebas rutinarias de laboratorio.	69
10. Estudios de imagen.	70
11. Valoraciones protocolarias.....	70
12. Otras intervenciones.	71
Anexo 7.....	72
Segunda Ronda - Consenso Latinoamericano para el Tratamiento de Soporte de SCID.....	72
1. Métodos de aislamiento y protección para disminuir transmisión de enfermedades infecto-contagiosas.	72
2. Profilaxis antimicrobiana.....	77
3. Tratamiento antifúngico	79
4. Tratamiento con inmunoglobulina humana intravenosa (IGIV) y/o subcutánea (IGSC).....	80
5. Aplicación de inmunizaciones.	81
6. Aspectos dietéticos y nutricionales.....	82
7. Tratamiento antimicrobiano.	83
8. Uso de hemoderivados.	87
9. Pruebas rutinarias de laboratorio.	87
10. Estudios de imagen y gabinete.....	91
11. Valoraciones protocolarias.....	92
Anexo 8.....	95
Tercer Ronda del Consenso Latinoamericano del Tratamiento de Soporte de SCID.....	95
1. Métodos de aislamiento y protección para disminuir transmisión de enfermedades infecto-contagiosas.	95
2. Profilaxis antimicrobiana.....	96
3. Tratamiento antifúngico.	97

4. Tratamiento con inmunoglobulina humana intravenosa (IGIV) y/o subcutánea (IGSC).....	98
5. Aplicación de inmunizaciones.	98
6. Aspectos dietéticos y nutricionales.....	98
7. Tratamiento antimicrobiano	99
9. Pruebas rutinarias de laboratorio.	101
10. Estudios de imagen.	102
11. Valoraciones protocolarias.....	102
Anexo 9.....	104
UpToDate Immunodeficiency in the Neonate and young infant: Birth to 3 Months of Age	104
Anexo 10.....	133

RESUMEN EJECUTIVO

Título: “CONSENSO LATINOAMERICANO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE. CAPÍTULO 1: TRATAMIENTO DE SOPORTE”

Investigadores: Partida-Gaytán Armando, Bustamante-Ogando Juan Carlos, Espinosa-Rosales Francisco Javier, Espinosa-Padilla Sara Elva, Del Río Navarro Blanca Estela

Antecedentes: Las inmunodeficiencias primarias (IDPs) son más de 300 enfermedades hereditarias, en su mayoría causadas por defectos monogénicos que afectan el desarrollo y/o función del sistema inmune. Estas enfermedades confieren mayor susceptibilidad para infecciones, inflamación, autoinmunidad y cáncer. Estudios epidemiológicos con base poblacional estiman una prevalencia de 1:1,200 a 1:2,500 sujetos. Las IDPs se clasifican en 9 grupos con base en el componente del sistema inmune que está más afectado. Las inmunodeficiencias combinadas graves (SCID) son el grupo de IDPs con mayor letalidad, (i.e. tasas de mortalidad >95%) en los primeros 2 años de vida, si no se inicia tratamiento. El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), la terapia génica (TG) o el trasplante de timo (TT) constituyen las únicas opciones de tratamiento curativo. Los factores pronósticos más importantes para la sobrevida de estos pacientes son: la edad al diagnóstico, la edad al trasplante, y las comorbilidades que en este intervalo ocurren. En el mejor escenario posible (i.e. diagnóstico perinatal, ninguna comorbilidad y trasplante realizado antes de los 3.5 meses de vida), las tasas de sobrevida logran el 95%.

Planteamiento del Problema: Ningún hospital en nuestro país, ni otra institución del mundo pública o privada, cuenta con un documento específico de atención de pacientes con SCID en el lapso entre el diagnóstico y el tratamiento definitivo (TCPH, TG o TT) (comunicación directa de los principales equipos de Estados Unidos de Norte América, Inglaterra, Francia, Suecia, Argentina, Alemania, Chile, Colombia, Brasil). Las diferencias socioeconómicas, culturales, y ambientales condicionan distintas exposiciones a los pacientes, así como distintas interacciones con el sistema de salud, por lo que las necesidades y posibles soluciones deben adaptarse para cada región particular.

La baja incidencia de SCID no ha permitido la elaboración de ensayos clínicos que evalúen las distintas intervenciones diagnósticas y/o terapéuticas que se llevan a cabo en estos pacientes alrededor del mundo. Hasta el momento la ejecución de tales intervenciones se apoya en la experiencia de cada centro, así como la evidencia derivada de estudios observacionales. La literatura que describe las características clínicas, la evolución y los distintos desenlaces de acuerdo a las intervenciones conocidas ha sido producida principalmente por la experiencia en países desarrollados. La disponibilidad de recursos e infraestructura para la atención de estos pacientes en los países en vías de desarrollo difiere considerablemente, por lo que la adopción y aplicación de las intervenciones reportadas en dicha literatura no siempre son posibles. Aunado a lo anterior, este grupo de enfermedades y pacientes son complejos y la atención que se proporciona es vulnerable a heterogeneidad dependiente de la pericia, conocimiento y experiencia del equipo médico.

El desarrollar un consenso Latinoamericano en el que se viertan las distintas opiniones y recomendaciones de aquellos especialistas del área, expertos en el tema y con experiencia clínica en la atención de estos pacientes, producirá un punto de partida para: a) conocer nuestras prácticas, b) establecer un documento consensuado para homogenizar la atención

clínica, c) comparar nuestra atención contra otros referentes y d) permitir el mejoramiento de nuestra atención hacia estos pacientes.

Objetivo: generar un consenso de las intervenciones diagnósticas y terapéuticas que se deben proporcionar a los pacientes con sospecha y/o diagnóstico de SCID con base en las condiciones de nuestro sistema de salud, específicamente en el lapso entre el diagnóstico y el tratamiento curativo.

Metodología: consenso de expertos mediante método Delphi modificado, electrónico y anónimo, utilizando la plataforma Google® Forms® para la captura de datos, y el programa Microsoft Office Excel® para el análisis de medidas de acuerdo calculando índices kappa y concordancia entre rondas mediante ANOVA para medidas repetidas.

Resultados: integramos un panel de 34 expertos de 6 países de Latinoamérica incluyendo los principales centros de diagnóstico y tratamiento de SCID (Argentina, Brasil, Chile, Costa Rica, México y Perú). Generamos un documento con 123 intervenciones diagnósticas y terapéuticas consensuadas agrupadas en 8 dominios temáticos (i.e. métodos de aislamiento y protección para disminuir transmisión de enfermedades infecto-contagiosas; profilaxis antimicrobiana; tratamiento con inmunoglobulina humana intravenosa; aplicación de inmunizaciones; aspectos dietéticos y nutricionales; tratamiento antimicrobiano; uso de hemoderivados; pruebas rutinarias de laboratorio; estudios de imagen y gabinete; valoraciones protocolarias). También incluimos en el documento otras 38 intervenciones en las que no se logró consenso pero que se han plasmado los argumentos a favor de una u otra postura para permitir al clínico tomar una decisión en el escenario clínico particular.

Conclusiones: este es el primer documento en su tipo, mismo que pretende estandarizar la atención clínica de los pacientes con SCID en países de Latinoamérica. Consideramos que este esfuerzo nos permitirá establecer un punto de partida para mejorar nuestro ejercicio profesional en la atención de pacientes con SCID.

CONSENSO LATINOAMERICANO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE.

CAPÍTULO 1: TRATAMIENTO DE SOPORTE

INTRODUCCIÓN

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo de más de 300 enfermedades hereditarias, en su mayoría ocasionadas por defectos monogénicos que afectan el desarrollo, maduración y/o función del sistema inmune (Bousfiha A, 2015). De acuerdo a la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS), las IDP se clasifican en nueve grupos distintos (Picard C, 2015):

1. Inmunodeficiencias combinadas de inmunidad celular y humoral.
2. Inmunodeficiencias combinadas con características sindromáticas asociadas.
3. Inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos.
4. Trastornos por desregulación inmune.
5. Inmunodeficiencias por defectos congénitos en el número y/o función de fagocitos.
6. Inmunodeficiencias por defectos en la inmunidad innata.
7. Trastornos auto-inflamatorios.
8. Deficiencias del sistema del complemento.
9. Fenocopias de inmunodeficiencias primarias.

La mayoría de los pacientes con IDP se caracterizan por una susceptibilidad incrementada a infecciones, aunque cada vez más defectos pueden condicionar también la expresión de autoinmunidad, inflamación y/o cáncer (Bousfiha A, 2015).

INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS GRAVES

Las inmunodeficiencias combinadas graves (SCID por sus siglas en inglés de *severe combined immunodeficiencies*) son causadas por defectos genéticos que afectan el desarrollo y/o la función de la inmunidad adaptativa celular y humoral (Villa A, 2014).

Estos defectos representan el espectro más grave y letal de las IDP con una mortalidad >90% en los primeros dos años de vida sin tratamiento. El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) y la terapia génica (TG) en algunos casos ofrecen la única opción de tratamiento curativo actualmente, con tasas de supervivencia y curación >95% cuando son implementadas oportunamente (Gaspar HB Q. W.-D., 2013) (Gaspar HB Q. W., 2015).

EPIDEMIOLOGÍA

Hasta hace poco tiempo no contábamos con cifras robustas de la incidencia y prevalencia de SCID. En los últimos años, gracias al desarrollo e implementación de una prueba de cribado [i.e. cuantificación de los círculos de escisión de ácido desoxirribonucleico de la recombinación del receptor de células T, (TREC's)], incluida ya en el programa universal de cribado neonatal (NBS por sus siglas en inglés de *New Born Screening*) de los Estados Unidos de Norte América (EUA)

en los Estados de California, Colorado, Connecticut, Delaware, Florida, Illinois, Iowa, Massachusetts, Michigan, Minnesota, Mississippi, New Jersey, New York, Ohio, Pennsylvania, Texas, Utah, Washington, West Virginia, Wisconsin y Wyoming, ha permitido tener datos prospectivos con bases poblacionales. Con los datos reportados de este programa, la incidencia general de SCID en promedio es de 1:55,000 recién nacidos vivos (Puck J, 2016). Sin embargo el análisis por grupo étnico, ha reportado al grupo de hispanos como el más afectado, con una incidencia estimada de 1:22,000 (IC95% de 1:9,000 a 1:40,000) (SACHDNC, 2011).

El panorama epidemiológico de las inmunodeficiencias primarias (IDP) en México es aún poco conocido. Tomando en cuenta el número de nacimientos por año de nuestro país (aproximadamente 2'500,000) (INEGI, 2015) y extrapolando la incidencia estimada para población estadounidense de 1:55,000, cada año nacerían aproximadamente 46 niños con SCID. Si tomáramos en cuenta la incidencia estimada para el grupo étnico de hispanos, dicha cifra incrementaría a 114 niños con SCID (IC95% 62.5 – 277). La participación de México en el registro de la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias Primarias (LASID) cuenta con conocimiento de 91 pacientes con diagnóstico de SCID a lo largo de 7 años, lo que traduce un considerable sub-registro y sub-diagnóstico (Espinosa-Rosales FJ, 2016). De acuerdo al Instituto Nacional de Estadística Geografía (INEGI) en el año 2015 se registraron 11,263 defunciones en menores de 1 año. Ciento setenta de estas defunciones fueron registradas como “Enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos, y ciertos trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad” de las cuales sólo 11 fueron consideradas como enfermedades que afectan el mecanismo de la inmunidad [Código Internacional de las Enfermedades (CIE) versión 10 D80-D89], incluyendo: 1 “inmunodeficiencia combinada no especificada D819”, 1 “síndrome Di-George D821”, 1 “otras inmunodeficiencias especificadas D848”, 7 “inmunodeficiencia, no especificada D849” y 1 “trastorno que afecta al mecanismo de la inmunidad, no especificado D899”. Por otro lado, otras 987 defunciones fueron registradas como “Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias” dentro de las cuales probablemente existan pacientes con inmunodeficiencia combinada grave que no fueron diagnosticados (Instituto Nacional de Estadística y Geografía, 2016).

Distintos autores han descrito claramente las consecuencias negativas del sub-diagnóstico de pacientes con SCID. El impacto más trascendental sin lugar a dudas es la pérdida de vidas humanas. Las cuantificaciones económicas también son contundentes, y es una de las razones por las que países desarrollados están optando por incluir de manera universal el cribado neonatal para SCID. En EUA el costo de la atención clínica con fines curativos (i.e. TCPH) de un paciente diagnosticado con SCID, una vez que desarrolló síntomas, ha sido estimado en \$2'000,000.00 dólares por paciente; el costo de tratar un paciente identificado por cribado neonatal (i.e. TREC), y por ende, previo al desarrollo de síntomas ha sido estimado en \$120,000.00 dólares (Modell V, 2014). Además, el beneficio ponderado de salvar una vida en EUA ha sido estimado en \$7'700,000.00 dólares, lo que es significativamente más probable en los pacientes diagnosticados y tratados oportunamente. La razón costo/beneficio del cribado neonatal en EUA es de 4.93 dólares de beneficio por cada dólar gastado en el programa de cribado (Thompson JD, 2013).

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico clásico de los pacientes con SCID consiste en susceptibilidad incrementada a infecciones graves y/o persistentes por cualquier tipo de microorganismos (bacterias, virus, hongos, micobacterias, parásitos) y falla de medro. Debido al compromiso del sistema inmune

celular y humoral, estos pacientes suelen cursar con cuadros más frecuentes, complicados y graves, comúnmente con desenlaces fatales a pesar de tratamientos médicos dirigidos al proceso infeccioso. La edad de presentación más típica es entre los 3 y 6 meses de edad, debido a la disminución de las concentraciones de inmunoglobulinas maternas transferidas por la placenta durante el embarazo (Puck JM, 2007).

En la exploración física se suele encontrar ausencia de tejido linfoide (amígdalas y ganglios linfáticos) y falla de medro. Dependiendo de las comorbilidades que el paciente haya desarrollado al momento de su evaluación también tendrá signos derivados de dichos procesos (e.g. hallazgos pulmonares, hallazgos en piel y/o mucosas, compromiso respiratorio, gastrointestinal, neurológico y/o cardiovascular, entre otros) (Fischer A, 2000) (Chinn IK, 2015).

Las pruebas de gabinete y laboratorio que apoyan el diagnóstico incluyen la biometría hemática que muestra en la mayoría de los casos linfopenia, niveles séricos de inmunoglobulinas G, M, A, E disminuidos (hipogammaglobulinemia) y subpoblaciones de linfocitos por citometría de flujo que muestra número disminuido de linfocitos T con o sin disminución en el número de linfocitos B y/o NK. Estudios de imagen del tórax (i.e. ultrasonido, radiografía, tomografía computada, resonancia magnética) pueden reportar ausencia o disminución del tamaño del timo, así como dar información del compromiso del parénquima pulmonar, partes blandas y/o estructuras óseas (Puck JM, 2007) (Rivers L, 2015).

Como pruebas secundarias, se realizan estudios de linfoproliferación con distintos estímulos buscando defectos en la activación y función de los linfocitos T, así como evaluación de las distintas vías de señalización celular mediante citometría de flujo. El diagnóstico definitivo se establece mediante la caracterización de mutaciones en alguno de los genes implicados en esta patología (Gaspar HB Q. W., 2015) (Villa A, 2014). Dependiendo de los recursos disponibles y algoritmos específicos del sitio donde se estudie al paciente la secuenciación del gen implicado se puede hacer dirigida mediante secuenciación tipo Sanger, o bien mediante el uso de paneles de genes donde se incluyen de manera simultánea la mayoría o todos los genes conocidos responsables de SCID (secuenciación masiva en paralelo de fragmentos de ácido desoxirribonucleico (ADN) o secuenciación genética de alto rendimiento). El segundo acercamiento es más sensible en términos de que en una corrida se secuencian varios o todos los genes hasta ahora asociados con SCID, sin embargo, el diagnóstico molecular definitivo se debe confirmar siempre mediante secuenciación tipo Sanger (Stoddard JL, 2014).

Los tres escenarios clínicos que más frecuentemente llevan al diagnóstico de SCID son:

- a) Paciente con manifestaciones clínicas típicas que acude a atención médica y se diagnostica. Todos estos pacientes habrán desarrollado ya procesos y/o complicaciones relacionadas a procesos infecciosos.
- b) Familiar de paciente que tuvo antecedente de SCID en quien se realiza abordaje diagnóstico previo a las manifestaciones clínicas.
- c) Identificación de concentraciones significativamente bajas de TRECs en cribado neonatal que conduce a abordaje diagnóstico, también previo a las manifestaciones clínicas.

En países desarrollados los pacientes del primer escenario son captados y diagnosticados con una mediana de 179 días (36 a 4,916 días), lo que es significativamente mayor comparado con los otros dos escenarios en los que se diagnostican en una mediana de 14 días de vida (0 a 80 días) $P < 0.001$ (Dvorak CC, 2013).

TRATAMIENTO

El diagnóstico temprano de SCID es fundamental para lograr la referencia a un centro especializado en la atención de estos pacientes. Las únicas opciones terapéuticas curativas son el TCPH y la TG para algunos casos [i.e. SCID por deficiencia de deaminasa de adenosina, (ADA-SCID) SCID ligada al X por deficiencia de la cadena gamma común (X-SCID) (Booth C, 2016)]. En las condiciones ideales (antes de los 3.5 meses de vida, y sin episodios infecciosos o con procesos infecciosos resueltos) la supervivencia y curación es ~94% (Gaspar HB Q. W., 2015).

Para llevar a cabo un TCPH se requieren de diversos procesos específicos (Cavazzana M, 2014) (Slatter MA, 2012) (Chinn IK, 2015):

- 1) Determinación del genotipo y fenotipo de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) del paciente.
- 2) Determinación y búsqueda de compatibilidad de HLA en familiares de primer grado (idealmente hermanos, pero también posible madre o padre) como donadores de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) conocidos como donador relacionado compatible (MRD por sus siglas en inglés de *matched related donor*).
- 3) En caso de no contar con MRD, se realiza una búsqueda de donador no relacionado (MURD de *matched unrelated donor*), pero HLA-compatible [i.e. búsqueda en bancos de CPH derivadas de cordón umbilical (UCB de *umbilical cord blood*) o periféricas de donadores altruistas].
- 4) En caso de tampoco contar con donador no relacionado HLA-compatible se puede optar por un TCPH haploidéntico, en donde habitualmente la madre, padre o un(a) hermano(a), donan CPH que no son 100% compatibles (MMRD de *mismatched related donor*). O bien un donador no relacionado parcialmente compatible (MMURD de *mismatched unrelated donor*).
- 5) Una vez obtenida la fuente donadora de CPH, en algunos casos se requiere de un proceso de preparación o acondicionamiento para favorecer el injerto celular en el nicho estromal (i.e. las CPH alogénicas sanas procedentes de otro sujeto puedan implantarse en la médula ósea del paciente enfermo y realizar su función) así como para evitar la respuesta patológica inmune de linfocitos T aloreactivos residuales presentes en la fuente de CPH en contra de antígenos del receptor [i.e. enfermedad de injerto contra hospedero (EICH)]. Para el primer objetivo se requiere de la administración de medicamentos citotóxicos para eliminar las células sanguíneas y hematopoyéticas del paciente, liberando el nicho y permitiendo que las “nuevas” células se implanten ahí, se renueven, proliferen y se diferencien en un sistema inmune sano. Para el segundo objetivo se administran medicamentos inmunomoduladores e inmunosupresores para eliminar posibles linfocitos T aloreactivos presentes en la fuente de CPH.

En algunos centros altamente especializados de EUA, Europa y Asia se están llevando a cabo estudios clínicos fase II y III de TG para ADA-SCID y X-SCID. Esta modalidad de tratamiento consiste en introducir una copia correcta del gen mutado (*ADA* o *IL2RG* respectivamente) en las CPH del propio paciente. Esta terapia se lleva mediante la transducción *ex vivo* del gen utilizando un vector viral (i.e. lentivirus auto-inactivado o gamma-retrovirus). Una vez transducidas, las CPH del paciente se infunden de manera intravenosa en un procedimiento muy similar al TCPH. La TG es capaz de corregir el defecto molecular y reparar la función del sistema inmune utilizando las CPH del paciente, lo que representa tres grandes ventajas: no hace falta buscar un donador compatible, no existe riesgo de enfermedad injerto contra hospedero (EICH), y los esquemas de acondicionamiento requeridos son de menor toxicidad que los usados en la

mayoría de TCPH, o incluso en ocasiones no se requiere acondicionamiento (Booth C, 2016). La TG para ADA-SCID ha logrado aprobación por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA – *European Medicines Agency*) y actualmente está comercialmente disponible como tratamiento para ADA-SCID para administración exclusiva en el Instituto de Terapia Génica del Hospital San Rafael y la Fundación Teletón en Milán, Italia (Fondazione Telethon, 2016) (Ronfard V, 2016).

Como previamente describimos, los pacientes pueden diagnosticarse en los primeros días de vida antes de desarrollar manifestaciones clínicas, y entonces poder lograr el tratamiento curativo en condiciones óptimas. Los pacientes con SCID diagnosticados por cribado neonatal o por antecedente familiar se trasplantan en una mediana de 67 días de vida, lo que es significativamente menor que la mediana de 214 días de vida para los pacientes diagnosticados por el desarrollo de manifestaciones clínicas. Esto ha resultado en un 74% de pacientes trasplantados antes de los 3.5 meses de vida en el primer grupo, comparado con sólo el 17% de aquellos pertenecientes al segundo grupo, lo que es significativamente diferente $P < 0.001$ (Dvorak CC, 2013).

Los pacientes que han desarrollado infecciones y/o complicaciones asociadas a procesos infecciosos, quienes además esperan ~1 mes para poder recibir un tratamiento curativo, requieren intervenciones terapéuticas dirigidas a resolver dichos procesos, así como evitar nuevas infecciones. Este último escenario representa siempre un reto terapéutico y en el que el pronóstico es significativamente peor (Gaspar HB Q. W.-D., 2013).

En este sentido, sin el respaldo de ensayos clínicos, pero con las observaciones realizadas en el seguimiento de grandes cohortes de pacientes, existen algunas intervenciones específicas que han permitido establecer recomendaciones del tratamiento de soporte (Gaspar HB Q. W.-D., 2013) (Chinn IK, 2015) (Rivers L, 2015) (Gaspar HB Q. W., 2015):

- a) Aislamiento protector del paciente para disminuir la cantidad de exposición a microorganismos, mediante cuartos con presión positiva, dietas bajas en bacterias, y medidas generales de contacto (lavado de manos, bata única para contacto con el paciente, etc.).
- b) Evitar inmunizaciones con microorganismos vivos (ante la ausencia de un sistema inmune funcional, son fuente de infecciones por dichos microorganismos).
- c) Buscar, reconocer y tratar efectiva y agresivamente procesos infecciosos. (Estos pacientes suelen dar menos manifestaciones clínicas de procesos infecciosos, a pesar de ser graves, por lo que el índice de sospecha de procesos infecciosos debe ser alto y no sólo basado en hallazgos clínicos, además el tratamiento debe considerar la vulnerabilidad y posibilidad de múltiples microorganismos).
- d) Proveer de profilaxis anti-infecciosa con trimetoprim sulfametoxazol, y fluconazol o itraconazol, dirigido contra bacterias, *P. jirovecci* y otros hongos respectivamente. Además, algunos centros recomiendan también el uso profiláctico antiviral con aciclovir, ganciclovir, foscarnet, etc.
- e) Si el paciente ya ha recibido vacuna BCG la recomendación es heterogénea entre centros, e incluye no dar tratamiento si no hay síntomas, dar 2 medicamentos, dar 4 medicamentos o algunas otras estrategias.
- f) Proveer de reemplazo de anticuerpos con la administración de inmunoglobulina G humana. Las dosis recomendadas, intervalos de administración y vías de administración son variables entre los diferentes centros.

- g) Si se requieren transfusiones de hemoderivados, dichos productos deberán ser radiados (con la finalidad de eliminar linfocitos T potencialmente aloreactivos) y confirmados como negativos a infección por citomegalovirus (CMV).
- h) Algunos centros recomiendan contraindicar el seno materno hasta conocer el estado materno con respecto a infección por CMV, con la finalidad de evitar transmisión por esta vía.
- i) Intervenciones misceláneas: los pacientes con SCID representan el extremo más vulnerable de los pacientes afectados con IDPs. Además de las comorbilidades y complicaciones derivadas como efecto directo del defecto del sistema inmune, >90% de los pacientes presentan otras alteraciones a su vez derivadas del compromiso de su estado de salud, como la falla de medro, desnutrición, osteopenia, retraso en el desarrollo psicomotor, problemas renales, gastrointestinales, metabólicos, entre otros. Diversas intervenciones, dependientes de las manifestaciones de cada paciente son administradas, como: nutrición parenteral total, nutrición mixta, anabólicos, dietas hipercalóricas, dietas elementales, entre otros.
- j) Entre los principales centros especializados en la atención de pacientes con SCID del mundo existe heterogeneidad en las intervenciones diagnósticas y terapéuticas que se llevan a cabo. Por comunicación directa con los principales centros de EUA, Canadá, Italia, Inglaterra, Francia, Alemania y Suecia sabemos que no existe ningún documento específico donde se protocolice el tratamiento de soporte de los pacientes afectados con SCID. Las decisiones diagnósticas y terapéuticas suelen hacerse como resultado de discusiones clínicas entre especialistas de cada centro particular. Este tipo de atención se presta a heterogeneidad dependiente de la experiencia de los especialistas, lo que genera “escuelas de atención clínica” y dificulta establecer un referente de tratamiento (comunicaciones personales).
- k) Los pacientes con diagnóstico de SCID por deficiencia de desaminasa de adenosina (ADA) deben recibir tratamiento de reemplazo enzimático con la enzima recombinante pegilada (pegademase) para mejorar su sistema inmune en lo que reciben un tratamiento curativo.

Cabe mencionar que las intervenciones previamente mencionadas no han sido estudiadas en ensayos clínicos aleatorizados. La mayoría de las intervenciones obedecen un sustento teórico, y la experiencia de distintos centros de referencia especializados, donde la acumulación de pacientes ha permitido implementar estándares relativos de atención. Algunas otras medidas provienen de la evidencia disponible de otras poblaciones (i.e. pacientes con cáncer, o infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), u otras IDPs) en quienes se ha podido estudiar la profilaxis antimicrobiana (Aguilar C, 2014). Aun así, la atención es heterogénea y varía de un centro a otro, e incluso entre médicos del mismo centro (comunicaciones y experiencias personales). Los esfuerzos de investigación en primer mundo han estado orientados a homogenizar los algoritmos diagnósticos, los estándares del acondicionamiento del TCPH, la fuente y dosis de CPH a trasplantar, así como los tratamientos para evitar falla del injerto, EICH y pérdidas tardías del injerto. También hay grandes esfuerzos de investigación en terapias novedosas como TG. Sin embargo, el lapso entre el diagnóstico y el trasplante es una zona gris, de intervenciones diagnósticas y terapéuticas no consensuadas en la literatura y que obedecen tanto las necesidades clínicas sentidas, como la experiencia y los recursos de cada centro por separado. Además, cabe decir que la literatura refleja observaciones obtenidas principalmente en países desarrollados en donde la proporción de pacientes que logra un tratamiento curativo es alta (i.e. en Reino Unido desde el 2000 hasta noviembre 2013,

únicamente han fallecido 17 pacientes diagnosticados antes de poder ofrecerles un tratamiento curativo) (Gaspar HB Q. W., 2015).

De acuerdo al Consorcio de Tratamiento de Inmunodeficiencias Primarias, el tiempo entre diagnóstico y el tratamiento curativo (i.e. TCPH o TG) varía de acuerdo a la disponibilidad y tipo de donadores entre 28.5 y 88 días, con diferencias significativas entre donadores relacionados [i.e. MRD con mediana de 25 días (4-151 días), MMRD con mediana de 29 días (16-110 días)] versus no relacionados [URD con mediana de 61 días (30-221 días), UCB con mediana de 60 días (24-147 días), $P = 0.0185$ (Pai SY, 2014)]. El tiempo entre diagnóstico y tratamiento definitivo no difiere entre pacientes diagnosticados por antecedente familiar / cribado neonatal y aquellos diagnosticados por el desarrollo de síntomas (56 vs 43 días respectivamente; $P = 0.28$) (Wahlstrom JT, 2015).

Las condiciones sociales, ambientales y del sistema de salud de países de Latino América (i.e. en vías de desarrollo) son distintas y por ende requieren consideraciones particulares. La frecuencia de pacientes con diagnóstico oportuno (i.e. previo al desarrollo de síntomas o en etapas tempranas de la enfermedad) en general son mínimas y exclusivamente vistas en pacientes con antecedentes familiares del diagnóstico y búsqueda intencionada (dado que ningún país tiene implementado el cribado neonatal universal) (comunicaciones personales). Esto maximiza la proporción de pacientes que llegan con complicaciones derivadas de procesos infecciosos y con compromiso significativo de su estado de salud (Espinosa-Rosales FJ, 2016) (Kanegae MP, 2016). Otro problema importante en Latino América es la vacunación universal con el bacilo Calmette-Guérin (BCG) (con excepción de Ecuador), que causa infección diseminada por BCG en 51-65% de los pacientes con SCID (Mazzucchelli JT, 2014) (Marciano BE, 2014). La disponibilidad limitada de recursos e infraestructura dificultan el acceso y oportunidad de realizar TCPH o TG y menos del 30% de los pacientes diagnosticados con SCID logran recibir un tratamiento con intención curativa. Además, la tasa de éxito está entre 40-65% (comunicaciones personales). Dichas condiciones repercuten negativamente sobre la probabilidad de éxito de cualquier intervención terapéutica. Consecuentemente, los pacientes se diagnostican en peores condiciones clínicas, duran más tiempo en espera de un tratamiento curativo, desarrollan más complicaciones infecciosas, se les aplican tratamientos curativos menos frecuentemente y se mueren más. Todos estos eventos impactan negativamente de manera directa en el paciente y su núcleo familiar, pero también indirectamente en el sistema de salud.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

SITUACIÓN EN LATINOAMÉRICA

El panorama de los pacientes con SCID en Latino América es considerablemente diferente a lo que ocurre en países desarrollados. Factores claramente en contraste con la literatura internacional son:

- 1) El registro de la Sociedad Latino Americana de Inmunodeficiencias (LASID) reporta un total de 174 pacientes con SCID considerando los diagnósticos acumulados a lo largo de 19 años (i.e. desde 1997 hasta octubre 2016. Considerando la población total de Latinoamérica (aproximadamente 512 millones), su tasa de natalidad (18.8 por cada 1000 habitantes) y la incidencia estimada de 1 por cada 55,000 RNV, esperaríamos aproximadamente 167 sujetos con SCID por año. El contraste de estas cifras refleja la magnitud del subdiagnóstico y subregistro de SCID.
- 2) De los 174 pacientes registrados en LASID con diagnóstico de SCID sólo 37 (21%) cuentan con diagnóstico molecular lo que también muestra las dificultades de lograr diagnósticos moleculares en nuestro medio (LASID, 2016).
- 3) La aplicación de vacuna BCG en Latino América es universal (con excepción de Ecuador) y ocurre en los primeros días de vida de todos los recién nacidos de término y/o prematuros con peso mayor a 2 kg (Zwerling A, 2009). Los pacientes con SCID vacunados con BCG tienen 400 y 33,000 veces más riesgo de presentar complicaciones localizadas o diseminadas respectivamente. Aquellos pacientes con SCID vacunados en el primer mes de vida tienen mayor riesgo de complicaciones y muerte que aquellos vacunados después del primer mes de vida (OR 2.03, IC95% 1.24 - 3.35; $P = 0.006$, y OR 2.12 IC95% 1.12 - 3.89; $P = < 0.00$ respectivamente) (Marciano BE, 2014). Un fenómeno similar ocurre con la vacuna de rotavirus. Estudios en EUA y en UK han documentado 100% de reacciones adversas (i.e. infecciones agudas graves, así como diarrea crónica con falla de medro) asociada a la vacunación con rotavirus, lo que también repercute negativamente en la sobrevida de los pacientes y en la probabilidad de éxito del TCPH o TG (Patel NC, 2010) (Kaplon J, 2015) (Morillo-Gutierrez B, 2015).
- 4) Más del 90% de los pacientes con diagnóstico de SCID en Latinoamérica se captan una vez que han desarrollado síntomas y complicaciones infecciosas, lo que impacta negativamente en su pronóstico (i.e. sobrevida 40% vs 94%) (Brown L, 2011) y (comunicaciones personales). Específicamente en México, la edad promedio al diagnóstico es de 7.1 meses de vida (mínimo de 1 día y máximo de 13 meses) (Hernández-Nieto L, 2010).
- 5) La poca disponibilidad de donadores compatibles en los registros nacionales de Latinoamérica, así como las dificultades económicas de importar CPH provenientes de otros países (EUA y Europa), limita la posibilidad de realizar TCPH a menos del 25 % de los pacientes que se logran diagnosticar con SCID (comunicaciones personales).
- 6) La disponibilidad limitada de medicamentos con mejores perfiles de eficacia y seguridad (i.e. anticuerpos monoclonales, agentes alquilantes nuevos), junto con la imposibilidad de realizar ajustes de dosis individualizadas con base en el comportamiento farmacocinético de cada paciente incrementa la toxicidad del acondicionamiento, en ocasiones causando mortalidad peri-trasplante (comunicaciones personales).

- 7) El tiempo de espera entre el diagnóstico y el TCPH suele ser significativamente mayor (4-6 meses) lo que, sumado al retraso en la edad de diagnóstico, restringe la posibilidad de lograr TCPH en condiciones óptimas (Ramírez-Urbe NMD, 2011).

Tomando en cuenta estos factores, la mayoría de los pacientes con SCID en Latinoamérica no se diagnostican oportunamente, aquellos que sí, frecuentemente desarrollan complicaciones infecciosas (antes del diagnóstico y durante el período de espera al tratamiento curativo) y sólo en una minoría se logra ofrecer un tratamiento curativo que, en la mayoría de los casos, se realiza en condiciones clínicas no ideales. Sin el respaldo de información objetiva, pero tomando en consideración las cifras previamente planteadas nuestra estimación es que menos del 10% de los niños de Latinoamérica que nacen con SCID son diagnosticados, consecuentemente menos del 1% tiene oportunidad de recibir un tratamiento curativo y la sobrevivencia del trasplante en estas condiciones es entre 50-65% (comunicaciones personales).

Durante el período de espera entre el diagnóstico y el tratamiento definitivo las complicaciones infecciosas, inflamatorias y autoinmunes modifican el pronóstico y afectan el desenlace de los pacientes aún si son trasplantados. Las infecciones virales, bacterianas, fúngicas y en muchas ocasiones poli-microbianas son las responsables de la mayor parte de las muertes (i.e. aproximadamente 90% de la mortalidad en este grupo se explica por infecciones no controladas) (Lipstein EA, 2010). Por lo que, en Latinoamérica y países con condiciones sociales y de sistemas de salud similares, el tratamiento de soporte que se proporciona durante el período de espera para el tratamiento definitivo es crítico para lograr condiciones ideales del paciente y mejorar la sobrevivencia.

El Instituto Nacional de Pediatría en la Ciudad de México, es el centro nacional de referencia para la investigación, diagnóstico y tratamiento de las IDP, recibe pacientes con SCID provenientes de diferentes partes del país, y ha establecido una red de trabajo y colaboración con otros hospitales pertenecientes a las distintas instituciones de salud (e.g. IMSS, ISSSTE, SEDENA, Naval, Centro Médico ABC). Tras estas colaboraciones y la referencia de pacientes a nuestro centro, nos hemos percatado de que existe gran heterogeneidad en las intervenciones diagnósticas y terapéuticas que reciben estos pacientes entre los diferentes centros del país, e inclusive entre distintos médicos de cada centro.

En ningún hospital del país, ni de Latinoamérica existe un estándar de tratamiento, las decisiones diagnósticas y terapéuticas se basan principalmente en el juicio y experiencia del clínico que atiende al paciente. Este tipo de práctica es susceptible a una gran variabilidad dependiente de la pericia, experiencia y conocimientos del clínico en cuestión.

En la literatura médica no existen publicadas guías de práctica clínica, consensos, ni lineamientos que ofrezcan una atención “estándar” a estos pacientes, específicamente en el período que abarca desde el diagnóstico y hasta el acondicionamiento para el TCPH.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

Pregunta subyacente.

¿Cómo podemos mejorar la atención de los pacientes con SCID?

Pregunta principal.

¿Cuáles son las intervenciones diagnóstico-terapéuticas que se deben otorgar a los pacientes con diagnóstico de SCID?

Preguntas secundarias.

¿Cuáles son las intervenciones diagnósticas que se deben realizar en todos los pacientes con SCID?

¿Cuáles son las intervenciones terapéuticas que se deben realizar en todos los pacientes con SCID?

¿Cuáles son las intervenciones diagnósticas que se deben realizar en algunos pacientes con SCID?

¿Cuáles son las intervenciones terapéuticas que se deben realizar en algunos pacientes con SCID?

OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN

Generar un consenso de las intervenciones diagnósticas y terapéuticas que se deben proporcionar a los pacientes con diagnóstico de SCID.

JUSTIFICACIÓN:

No existen guías de práctica clínica, parámetros prácticos, ni guías para el tratamiento de soporte (i.e. del diagnóstico hasta un tratamiento curativo) de pacientes con SCID publicadas. Cada centro de referencia tiene sus propias prácticas, y ninguna de ellas se basa en un documento escrito (i.e. manual operativo, guías departamentales, parámetros prácticos, etc.) (comunicaciones personales).

En la literatura médica existen sustentos teóricos que apoyan las diferentes intervenciones diagnósticas y terapéuticas que se recomiendan en estos pacientes. Dichas declaraciones se encuentran de manera aislada, no consensuada y no basadas en la evidencia. No existen ensayos clínicos que aporten información de carácter científico clínico práctico sobre la eficacia y seguridad de dichas intervenciones. Ante un escenario relativamente poco frecuente, con alta mortalidad y que habitualmente requiere un tercer nivel de atención en salud para su tratamiento, consideramos que los aspectos a tratar conllevan un grado de incertidumbre, especulación y complejidad no reflejada en la literatura médica actual (Chinn IK, 2015) (Gaspar HB Q. W.-D., 2013) (Fischer A, 2000) (Gaspar HB Q. W., 2015).

El método Delphi permite integrar un grupo de expertos clínicos, con conocimientos del tema, distintas perspectivas y experiencias clínicas, para abordar un problema complejo, y consecuentemente lograr un consenso reflexivo, considerado, e integrativo. La interacción de los expertos mediante la colaboración libre y anónima de los argumentos permite generar un proceso de decisión grupal, misma que ha probado ser superior a las opiniones individuales (Hsu CC, 2007) (Boulkedid R, 2011) (Boulkedid R, 2011) (Fitch K, 2001).

En México existen relativamente pocos especialistas en inmunología, genética, oncología, trasplantes y otros especialistas (Ruth, 2014). Consideramos que un documento generado con esta metodología será una herramienta útil para los médicos de primer contacto de estos pacientes (i.e. médicos generales, médicos familiares, pediatras, neonatólogos, etc.), y permitirá mejorar la atención que se brinda a pacientes con SCID.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Enfoque de la Investigación.

Tratamiento.

Población de interés.

Pacientes Latinoamericanos con diagnóstico de SCID.

Diseño de la Investigación.

Consenso de expertos, método Delphi modificado – electrónico, anónimo.

Tipo de investigación.

Secundaria.

Material de estudio:

- Protocolos de atención clínica.
- Consensos institucionales de atención clínica.
- Estándares de atención clínica.
- Lineamientos de atención clínica.
- Declaraciones de atención clínica.
- Parámetros prácticos de atención clínica.
- Material adicional proporcionado por expertos del tema.
- Publicaciones de atención clínica.

PRIMER FASE - RECOPIACIÓN DE INFORMACIÓN EXISTENTE.

Invitamos a colaborar a expertos clínicos e investigadores adscritos a los principales centros de referencia de investigación, diagnóstico y tratamiento de pacientes con SCID en Europa, Estados Unidos de América, Canadá y Latinoamérica. Mediante comunicación electrónica solicitamos específicamente los documentos que guían la atención clínica de pacientes con SCID y que utiliza su institución como estándar. La lista de contactos e instituciones correspondientes, así como la síntesis de sus respuestas se encuentra en el Anexo 2.

Así mismo realizamos una búsqueda estructurada y exhaustiva en la literatura de las intervenciones diagnósticas y terapéuticas específicas para el tratamiento de soporte de pacientes con SCID. Las publicaciones encontradas y analizadas se citan en el Anexo 3.

SEGUNDA FASE - CONSENSO DE EXPERTOS BAJO ESQUEMA DELPHI MODIFICADO:

TRABAJO DEL COMITÉ ORGANIZADOR (UIID-INP)

El comité organizador referido en adelante como la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias del Instituto Nacional de Pediatría (UIID-INP) realizó las siguientes actividades previas al consenso de expertos.

- a) Elaboración de un documento explicativo e invitaciones a participar para el panel de expertos.
- b) Integración del planteamiento del problema y objetivos del estudio para incluir en la invitación de participación.

- c) Integración del panel de expertos.
- d) Selección del moderador de comunicación.
- e) Redacción del cuestionario inicial, en la que se incluyó la síntesis de la información obtenida durante la primera fase del estudio.

Con la información recolectada en la fase I, se realizó un análisis descriptivo de la información, clasificando cada una de las intervenciones diagnósticas o terapéuticas en distintos dominios de acuerdo a su naturaleza. Esto permitió dar a conocer las estrategias y prácticas de los diferentes centros invitados. El comité organizador generó una lista de intervenciones agrupadas en dichos dominios.

Métodos de aislamiento y protección para disminuir transmisión de enfermedades infecciosas.

Profilaxis antimicrobiana.

Tratamiento antifúngico.

Tratamiento antiviral.

Tratamiento antibacteriano.

Pruebas diagnósticas para infecciones por bacterias.

Pruebas diagnósticas para infecciones por virus.

Pruebas diagnósticas para infecciones por micobacterias.

Pruebas diagnósticas para infecciones por hongos.

Tratamiento con inmunoglobulina humana intravenosa.

Inmunizaciones.

Laboratorios básicos.

Estudios de imagen.

Estudios especializados.

Uso de hemoderivados.

Intervenciones nutricionales específicas.

CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA LOS PARTICIPANTES CONSIDERADOS EXPERTOS:

Los participantes considerados expertos tenían que ser médicos latinoamericanos con formación en aquellas áreas que son las más expuestas al tratamiento de pacientes con diagnóstico de SCID (inmunólogos e infectólogos). Además de la formación y habilidades clínicas, deberían tener otros atributos que les permitió ser considerados expertos y/o líderes de opinión:

Formación académica y experiencia clínica.

Médico, con especialización en alergia e inmunología clínica (pediátrica o de adultos) con estudios de post-grado en inmunodeficiencias primarias o con experiencia de más de 5 años trabajando en el campo clínico asistencial de pacientes con inmunodeficiencias primarias.

Médico, con especialización en infectología (pediátrica o de adultos) con estudios de post-grado en inmunodeficiencias primarias o con experiencia de más de 5 años trabajando en el campo clínico asistencial de pacientes con inmunodeficiencias primarias.

Excelencia científica y/o técnica.

Al menos 50% de los expertos debieron ser científicos integrados al Sistema Nacional de Investigadores, del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, y/o al Sistema Institucional

de Investigadores en Ciencias Médicas de la Secretaría de Salud o su equivalente de acuerdo al país donde se ejerce su profesión.

No se consideró un requisito indispensable debido a que podría generar sesgo de selección, pudiendo incluir expertos científicos con menor experiencia clínica y excluir expertos clínicos con menor experiencia científica.

Experiencia y reconocimiento internacional.

Los expertos del panel debieron cumplir con alguno de los siguientes requisitos:

- Dos publicaciones científicas en revistas indizadas y con difusión internacional.
- Dos ponencias en congresos internacionales con temas afines a inmunodeficiencias primarias.
- Autoría de capítulo o libro referente a inmunodeficiencias primarias.
- Miembro de alguna sociedad de Inmunodeficiencias Primarias
 - Sociedad Latino Americana de Inmunodeficiencias (LASID)
 - Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID)
 - Clinical Society of Immunodeficiencies (CIS)

PROCESO DE GENERACIÓN DEL GRUPO DE EXPERTOS: (ANEXO 3)

Paso 1: Generación de lista de recursos de conocimientos.

Llenado de lista con expertos considerados por el comité organizador.

Estratificación de expertos.

Expertos que cumplan TODOS los requisitos – **expertos clase I.**

Expertos que cumplan el MÍNIMO de los requisitos – **expertos clase III.**

Expertos que no estén en clase I ni clase III – **expertos clase II.**

Paso 2: Nominación e invitación de expertos adicionales:

Junto con la invitación se les solicitó que nominaran candidatos pertinentes al panel, que proporcionaran sus datos de contacto y los argumentos para su inclusión. Esto tuvo la intención de acceder al mayor número de expertos posible.

Paso 3: Clasificación de expertos:

En base a la clasificación (I, II, III), se realizó una organización jerárquica en la lista de recursos de conocimiento, y para ulterior ponderación descriptiva.

INVITACIÓN

Todos aquellos clínicos latinoamericanos que fueron considerados expertos fueron invitados mediante un correo electrónico personalizado, que fue enviado en el mes de agosto 2014. Este correo expresó la esencia del proyecto, así como los detalles del proceso en sí. (Anexo 4). Para fines de lograr identificar que los participantes cumplieran los requisitos de experto les solicitamos llenar un formato de *currículum vitae* (Anexo 5).

INCENTIVO PARA LOGRAR LA PARTICIPACIÓN DE LOS EXPERTOS:

Se les reforzó el hecho de que fueron invitados a formar parte de un selecto grupo, donde tuvieron la oportunidad de aprender durante el proceso de generación del consenso y que probablemente con la consolidación de los objetivos del proyecto su visibilidad profesional incrementaría.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN DE LOS PARTICIPANTES CONSIDERADOS EXPERTOS:

Todo aquel experto que no entregó las respuestas a los correos electrónicos en las fechas especificadas o que bajo criterio del comité organizador comprometiera el desarrollo del consenso fue automáticamente dado de baja del consenso.

RONDAS

Todas las rondas se llevaron a cabo mediante el uso de la plataforma Google® Forms® habilitadas mediante correos electrónicos, que fueron enviados desde una dirección electrónica específica creada exprofeso.

DEFINICIÓN DE CONSENSO

Se consideró consenso cuando hubo un índice de concordancia kappa igual o mayor a 0,75.

PRIMERA RONDA

Se envió mediante correo electrónico la lista de las distintas intervenciones diagnósticas y terapéuticas obtenidas de la primera fase (Anexo 6) junto con las siguientes preguntas/indicaciones:

- 1) Al lado de cada intervención diagnóstica y/o terapéutica ponga la letra que corresponda de acuerdo a su criterio y experiencia. (Esta instrucción pretendió identificar y reforzar los conocimientos de las intervenciones habitualmente recomendadas).
 - (I) intervención **indispensable** (a todos los pacientes con SCID se les debe administrar).
 - (O) la intervención es **opcional** y sólo **bajo ciertos criterios y circunstancias clínicas** se debe administrar. En caso de emitir esta opción deberá especificar a su criterio cuáles son las condiciones y circunstancias que usted considera.
 - (N) la intervención **no debe realizarse** a ningún paciente con SCID.
- 2) Al lado de cada intervención diagnóstica y/o terapéutica ponga la letra que corresponda de acuerdo a su experiencia. (Esta instrucción tuvo la intención de conocer las realidades clínicas de los expertos, es decir, aunque conocen el efecto positivo de algunas intervenciones algunas de ellas no están a su alcance por cuestiones de recursos o infraestructura).
 - (R) es una intervención que **considero apropiada y realizo rutinariamente**.
 - (ANR) es una intervención que considero apropiada pero **no la realizo rutinariamente por falta de recursos y/o infraestructura**. (Por favor especifique la razón específica del por qué no la realiza).
 - (N) es una intervención que **no considero apropiada y no la realizo rutinariamente**.

- 3) ¿Qué **otras intervenciones** diferentes a las mencionadas en la lista (diagnósticas y/o terapéuticas) realiza usted en sus pacientes con SCID? Y ¿por qué las realiza? (Esta instrucción tuvo la finalidad de explorar prácticas y conocimientos individuales para tener un campo potencial de nuevas intervenciones).
- 4) ¿Cuántos pacientes con SCID ha tenido oportunidad de diagnosticar y/o tratar? (Esta pregunta tuvo la intención de conocer el grado de experiencia clínica en la materia).

Toda la información de las réplicas de los correos electrónicos de la primera ronda fue extraída por los responsables de comunicación del comité organizador y se redactó un informe para generar la información de la segunda ronda.

SEGUNDA RONDA

Se envió mediante correo electrónico la síntesis de las respuestas, opiniones y comentarios de cada experto con respecto a cada intervención de la Ronda 1, junto con la siguiente información e indicaciones (Anexo 7):

Información: se describieron todas aquellas intervenciones en las que hubo un 100% de acuerdo entre los expertos con respecto a los calificativos: indispensable (I) y no debe realizarse (N).

Ejemplos:

Iniciar profilaxis antimicrobiana dirigida a *Pneumocystis jirovecii* – indispensable / acuerdo 100%.

Aplicar esquema de inmunizaciones de manera normal – no debe realizarse / acuerdo 100%.

Dichas intervenciones ya no fueron consideradas “controvertidas” y se descartaron o se integraron al consenso a partir de tal punto.

Información: se proporcionó una síntesis de aquellas intervenciones consideradas opcionales con sus respectivas tasas de concordancia (números absolutos y relativos), así como las condiciones y circunstancias clínicas que apoyasen la decisión de realizar o no la intervención.

Indicación: después de leer la intervención en controversia y los criterios o circunstancias clínicas que dirigen la decisión de llevarla a cabo o no, se les pidió que seleccionasen aquella que consideraran apropiada. De no estar de acuerdo con ninguna se les pidió proporcionar un comentario al respecto.

Ejemplo:

Iniciar tratamiento antifímico con 4 medicamentos (rifampicina, etambutol, pirazinamida, isoniacida) en todos los pacientes con SCID que hayan sido vacunados con BCG. –

Indispensable / acuerdo del 20% (4 expertos)

Opcional / acuerdo del 80%. (16 expertos)

Condición 1 – sólo estará indicado cuando el paciente curse con datos clínicos de infección diseminada documentada. (8/16 expertos) (**acuerdo del 50%**).

Condición 2 – sólo estará indicado cuando el paciente tenga BCGitis o BCGosis. (6/16 expertos) (**acuerdo del 37.5%**).

Condición 3 – sólo estará indicado si el paciente no muestra respuesta a un tratamiento de 2 medicamentos. (2/16 expertos) (**acuerdo del 12.5%**).

Retirar seno materno –

Opcional / acuerdo 60%. (12/20 expertos).

No realizar / acuerdo 30% (6/20 expertos).

Indispensable / acuerdo 10% (2/20 expertos).

Condición 1 – si se establece riesgo de transmisión [madre-hijo(a) de citomegalovirus (serología positiva para la madre o copias del virus detectables en sangre) está indicado retirarlo. (12/12) (**acuerdo del 100%**).

Información: se emitió una lista de las nuevas intervenciones propuestas por los expertos a la cual se les solicitó:

Indicación: al lado de cada intervención diagnóstica y/o terapéutica les solicitamos agregar la letra que correspondiese de acuerdo a su criterio y experiencia. (Con la finalidad de evaluar la pertinencia de las nuevas intervenciones propuestas por otros expertos, no consideradas previamente).

- (I) intervención **indispensable** (a todos los pacientes con SCID se les debe administrar).
- (O) la intervención es **opcional** y sólo **bajo ciertos criterios y circunstancias clínicas** se debe administrar. En caso de emitir esta opción deberá especificar a su criterio cuáles son las condiciones y circunstancias que usted considera.
- (N) la intervención **no debe realizarse** a ningún paciente con SCID.

Toda la información de las réplicas de los correos electrónicos de la segunda ronda se extrajo por los responsables de comunicación del comité organizador y se redactó un informe para generar la información de la tercera ronda.

TERCERA RONDA

Enviamos una tercera ronda con retroalimentación de la ronda 2 (Anexo 8).

Información: se especificaron todas aquellas intervenciones “controvertidas” en las que se logró >75% de acuerdo (índice $\kappa \geq 0.75$) entre los expertos con respecto a los criterios o circunstancias clínicas que son indicativas de dicha intervención.

Estas intervenciones ya no fueron consideradas “controvertidas” y se descartaron del o integraron al consenso latinoamericano a partir de dicho punto.

Información: en aquellas intervenciones que no se logró $\kappa \geq 0.75$ de consenso, se proporcionaron los distintos comentarios de los expertos con respecto a los diversos criterios o circunstancias clínicas que indicasen o no la práctica de dicha intervención con sus datos correspondientes (expertos de acuerdo en números absolutos y relativos).

Indicación: después de leer la intervención en controversia y los criterios o circunstancias clínicas que dirigiesen la decisión de llevarla a cabo o no, se les solicitó seleccionasen aquella que consideraran más apropiada. De querer proporcionar otro argumento que no estuviese representado previamente se les solicitó hacerlo.

Toda la información de las réplicas de los correos electrónicos de la tercera ronda se extrajo por los responsables de comunicación del comité organizador y se redactó un informe para generar la información de rondas subsecuentes en caso de ser necesario.

Para terminar las rondas y finalizar el proceso de consenso, definimos el criterio de no diferencias significativas entre dos rondas consecutivas evaluado por análisis de varianza de medidas repetidas (ANOVA). Aquellas intervenciones que continuaron siendo “controvertidas” (i.e. $\kappa < 0.75$) después de las rondas, se integraron al consenso latinoamericano como tal, junto con los argumentos más consistentes manifestadas en el proceso. (Esta decisión permitiría dar a conocer las zonas “grises” de decisiones diagnósticas o terapéuticas, junto con los argumentos correspondientes, permitiendo que el consenso exprese razonamientos que ayuden a tomar una decisión en escenarios particulares).

PRUEBAS ESTADÍSTICAS

Estadística descriptiva con frecuencias y proporciones.

Estadística analítica para medir tasas de acuerdo/concordancia con coeficiente de concordancia kappa (κ) donde valores posibles van de 0 a 1, donde 0 = no acuerdo y 1 = acuerdo perfecto.

Definimos consenso con un $\kappa \geq 0.75$.

ANOVA de medidas repetidas para evaluar diferencias entre índices kappa de ítems entre rondas consecutivas.

RESULTADOS ESPERADOS DE LA INVESTIGACIÓN

Como informe final se redactó un documento único que pretende homogenizar la atención de los pacientes con diagnóstico de SCID, en el lapso que ocurre desde el diagnóstico y hasta el TCPH. Este documento recibirá el nombre homónimo a este protocolo, y servirá como una guía de referencia accesible a los clínicos involucrados en el cuidado de estos pacientes.

CRONOGRAMA

La revisión de la literatura y elaboración del protocolo se realizó en durante los meses de mayo a julio 2014. En la última semana de julio se sometió a revisión por el comité de investigación del INP, con aprobación en agosto 2014. Realizamos la invitación de expertos durante los meses de agosto a septiembre 2014. Durante los últimos meses de diciembre 2014 y hasta enero de 2016 llevamos a cabo las distintas rondas del consenso. A partir de febrero 2016 a septiembre 2016 realizamos el análisis final y redacción del consenso. Actualmente hemos enviado a evaluación un manuscrito con la finalidad de publicar el Consenso Latinoamericano para el tratamiento de soporte de pacientes con SCID.

RESULTADOS

Integración de intervenciones diagnósticas y terapéuticas.

La búsqueda de la literatura, y la comunicación personal con expertos de distintos centros especializados en la investigación, diagnóstico y tratamiento de pacientes con SCID de 10 países (Estados Unidos de Norte América, Canadá, Italia, Inglaterra, Francia, Suecia, Alemania, Argentina, Brasil, Colombia) resultó en la síntesis de las prácticas/recomendaciones de las intervenciones diagnósticas y terapéuticas que se llevan a cabo en pacientes con diagnóstico de SCID, cuya redacción resultó en un cuestionario inicial de 109 intervenciones agrupadas en 12 dominios para conformar la primera ronda del panel (Anexo 6).

Integración del panel de expertos.

Invitamos por correo electrónico mediante la cuenta txscid@gmail.com a 41 expertos de 7 países a participar en el panel de expertos, obtuvimos respuesta de aceptación de 30 de ellos (73%), provenientes de 6 países. Algunos de los expertos considerados por el comité organizador, sugirieron la inclusión de otros 12 expertos, a quienes también invitamos. Cuatro de ellos (33%) contestaron y aceptaron para finalmente integrar el panel con 34 integrantes provenientes de 6 países (Argentina, Brasil, Costa Rica, Chile, México, Perú) logrando una aceptación de participación de 64%. Solicitamos nos llenaran un formato de currículum vitae para evaluar lo correspondiente a clasificación de expertos (Anexo 5).

El panel estuvo conformado por 4 especialistas en infectología pediátrica, 30 especialistas en inmunología clínica. Los años de experiencia clínica tuvieron una mediana de 12 años (rango intercuartílico de Q25 8 a Q75 de 22 años). Veinte de los 34 miembros (58%) eran miembros de algún sistema institucional de investigadores. El 100% de los panelistas cumplían con los criterios de experiencia y reconocimiento internacional con publicaciones, autorías, membresías a grupos especializados y/o ponencias internacionales. De los 34 expertos, 18 correspondieron a expertos clase I, 10 a expertos clase II, y 6 a expertos clase III. El consenso se dio por finalizado en la tercera ronda al no haber diferencias estadísticamente significativas en la consistencia de las evaluaciones de los ítems (ANOVA para medidas repetidas con $P > 0.05$). Durante el desarrollo del consenso tuvimos pérdidas importantes en la participación de los expertos, contando con 22 participantes (65%) que completaron las tres rondas. El tiempo de ejecución desde el primer correo de invitación y hasta la recepción de la última respuesta fue de 14 meses.

Primera ronda.

Utilizamos el programa de Formularios® de la plataforma Google® para generar un cuestionario digital, mismo que fue enviado de la misma cuenta de correo electrónico (i.e. txscid@gmail.com) a los 34 miembros del panel (Anexo 6). El cuestionario inicial consistió de 109 ítems, y fue leído y contestado en su totalidad por los 34 miembros (tasa de respuesta del 100%). Como resultado obtuvimos consenso (i.e. $\kappa \geq 0.75$) de inclusión en 58 ítems, no consenso en 51 ítems y propuesta de 52 intervenciones previamente no consideradas. Tras el análisis redactamos un informe conformado por el resultado descriptivo de los resultados de la ronda y un segundo cuestionario integrado por las intervenciones nuevas y aquellas no consensuadas.

Segunda ronda.

Enviamos el segundo cuestionario junto con el reporte descriptivo de la primera ronda de la misma forma (i.e. correo electrónico). En esta ocasión el cuestionario estuvo conformado por 51 ítems no consensuados en la primera ronda + 52 ítems nuevos sugeridos en (Anexo 7). Tras las respuestas provistas por el panel (32 expertos contestaron; tasa de respuesta del 94%), obtuvimos consenso en 43 ítems, y 60 intervenciones en las que no se logró consenso.

Tercera ronda.

Con los resultados de la segunda ronda se sumaron un total de 101 intervenciones consensuadas, y 60 que permanecían en controversia que fueron sometidas a una tercera ronda. Con la finalidad de generar un consenso útil para la práctica clínica, en esta ronda solicitamos a los expertos que dieran argumentación y/o evidencia de su decisión para cada uno de los ítems. Esto tuvo la intención de acompañar las intervenciones no consensuadas de argumentos a favor o en contra para facilitar la toma de decisiones en un escenario clínico real (Anexo 8). Obtuvimos respuesta de 22/32 (69%) de los expertos, y no hubo diferencias significativas entre las respuestas de la ronda 2 y ronda 3 (evaluación de índices kappa mediante ANOVA de medidas repetidas $P > 0.05$), por lo que terminamos las rondas y finalmente redactamos el documento final consistente en 123 intervenciones consensuadas y 38 no consensuadas, pero explícitamente discutidas.

I Métodos de aislamiento y protección para disminuir transmisión de enfermedades infecto-contagiosas.

1.1 Todos los pacientes deben hospitalizarse en el momento del diagnóstico o sospecha diagnóstica de SCID. No se logró consenso (KAPPA 0.49).

Argumentos a favor:

la hospitalización puede acelerar el abordaje diagnóstico complementario.

la hospitalización en una habitación con aislamiento permite disminuir al máximo el riesgo de infecciones.

la hospitalización permite asegurar el entendimiento de la enfermedad y de los cuidados del paciente.

Argumentos en contra:

la hospitalización confiere riesgo de infección por microorganismos hospitalarios.

sólo hospitalizar si hay una indicación (proceso infeccioso activo, datos de sangrado, compromiso hemodinámico, respiratorio, hidroelectrolítico, o metabólico).

la limitada disponibilidad de espacios apropiados (habitaciones de aislamiento protector) termina siendo más riesgo que beneficio.

Consideración del comité: la ausencia de un sistema inmune adaptativo funcional maximiza el riesgo de infecciones, mismas que comprometen la salud, sobrevivencia del paciente y la posibilidad de éxito de un tratamiento curativo. Se debe considerar riesgo/beneficio de hospitalización versus tratamiento ambulatorio en cada escenario particular (aspectos clínicos y sociales del paciente, así como aspectos de infraestructura y disponibilidad de recursos del hospital).

1.2 Todos los pacientes que se hospitalicen, se deberán internar en habitaciones aisladas. CONSENSUADO (KAPPA 0.94)

1.3 Todos los pacientes hospitalizados deben mantenerse en condiciones de aislamiento protector estricto (habitaciones de un solo paciente, con presión positiva y filtros de aire de alta eficiencia <HEPA>, restricción de visitas, uso de guantes, cubrebocas, gorro, botas, aseo de manos con técnica de tres tiempos con clorhexidina al 4% iodopovidona o equivalente, dieta estéril). CONSENSUADO (KAPPA 0.89)

1.4 Si en el hospital de referencia para el tratamiento de SCID no hay disponibilidad de un cuarto aislado se deberá transferir al paciente a un hospital con dicha disponibilidad mientras se cuenta con dicho espacio en el hospital de referencia. No se logró consenso (KAPPA 0.63).

Argumento a favor: cuando se decide hospitalizar a un paciente con SCID se debe minimizar el riesgo de una infección hospitalaria, por lo que idealmente debe estar en una habitación con aislamiento protector. Si existe disponibilidad de este tipo de habitación en un hospital distinto

al centro de referencia para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con SCID se deberá considerar el riesgo/beneficio de trasladar al paciente y dar un manejo en conjunto a distancia.

Argumentos en contra: No es factible en la mayoría de los centros participantes debido a la poca disponibilidad de espacios apropiados y de personal con experiencia en el tratamiento de estos pacientes fuera de hospitales de referencia.

Consideración del comité: al tomar la decisión de hospitalizar al paciente, se deberán maximizar las medidas para disminuir complicaciones infecciosas, y poder ofrecer los tratamientos apropiados. La falta de desarrollo e infraestructura de los países participantes genera dificultades para poder ofrecer las condiciones ideales y frecuentemente incrementan el riesgo de infecciones con microorganismos hospitalarios, lo que repercute negativamente en la salud del paciente y en la probabilidad de éxito del tratamiento. Nuestros esfuerzos como grupo interesado en la atención de pacientes con inmunodeficiencias es identificar dichas necesidades y favorecer su solución para no comprometer la calidad de la atención en salud de nuestros pacientes.

1.5 Si el paciente está en buenas condiciones generales (asintomático) podrá cuidarse en casa bajo las siguientes condiciones domiciliarias:

Consensuadas (KAPPA 0.83 a 1).

- La casa donde se cuide al niño deberá tener agua potable, luz, drenaje y algún medio de comunicación (teléfono, celular).
- Limitar el cuidado del paciente a 1 o 2 familiares.
- No exponer a otros niños.
- Restricción estricta de visitas.
- No exposición a animales de ningún tipo.
- Lavado de manos, uso de alcohol, clorhexidina o similar por parte de los cuidadores.
- Restricción de exposición a familiares enfermos.
- Padres y/o cuidador confiables y previamente capacitados en el diagnóstico y cuidado del paciente.
- No vacunar con agentes vivos (varicela, rotavirus, fiebre amarilla, polio oral, rubéola, parotiditis, cólera, tifoidea oral) a familiares cuidadores.

No se logró consenso:

- Los padres o cuidadores deberán usar cubre-bocas. (KAPPA 0.58)
- Tiempo de traslado de la casa al hospital como criterio para decidir o no la hospitalización. Comparación 30,60,90 y 120 minutos versus no es importante (KAPPA 0.48)
- No se exponga a ningún tipo de planta en su domicilio. (KAPPA 0.54)

1.6 Si el paciente tiene herman@s en casa se deberá considerar como un criterio para hospitalizar. No se logró consenso (KAPPA 0.63)

Argumentos a favor: la presencia de herman@s (i.e. preescolares, escolares y adolescentes) requiere atención habitualmente por parte de los padres/cuidadores del paciente, lo que puede incrementar el riesgo de transmisión de infecciones al paciente.

Argumentos en contra: el tipo de microorganismos que se adquieren de manera ambulatoria son habitualmente menos peligrosos que los que se adquieren en el hospital. Si existen las

condiciones en casa para mantener un aislamiento protector, la presencia de un hermano no debería ser contraindicación.

1.7 A la entrada del cuarto del paciente con SCID debe haber notificaciones visibles de las medidas preventivas y de cuidado general a realizar por el personal de salud y afines antes de entrar a dicha habitación. **Consensuado (KAPPA 1).**

1.8 Todas las personas (cuidadores, estudiantes, personal de enfermería, personal médico, personal de limpieza) que entren a la habitación del paciente deben:

Consensuadas (KAPPA 0.79 a 1):

- Utilizar cubrebocas.
- Utilizar bata exclusiva para esa habitación.

No consensuadas:

- Gorro (KAPPA 0.49).
- Botas (KAPPA 0.48).
- Realizar aseo de manos con técnica de 3 tiempos (aseo quirúrgico) (KAPPA 0.63).
- Utilizar material de limpieza desechable cada vez que se realice el aseo de la habitación de un paciente con SCID (KAPPA 0.68).

1.9 Se debe restringir el acceso de estudiantes (medicina, enfermería, nutrición, etc) a la habitación de pacientes con SCID (hospitales escuela). **Consensuado (KAPPA 0.82).**

1.10 Se debe evitar que la enfermera encargada del cuidado de los pacientes con SCID esté en contacto simultáneo con pacientes que padezcan padecimientos infecciosos. **Consensuado (KAPPA 1).**

1.11 Se debe asignar a personal de enfermería específico para la atención de los pacientes con SCID, tratando de disminuir al máximo posible la rotación de este personal para estos pacientes. **Consensuado (KAPPA 0.93).**

1.12 Se debe restringir la entrada de personas en la medida de lo posible a la habitación. **Consensuada (KAPPA 1).**

1.13 Se debe evitar el contacto con cualquier persona con síntomas de cualquier proceso infeccioso, incluyendo síntomas leves (i.e. gripa, catarro, tos, diarrea, etc.). **Consensuada (KAPPA 1).**

1.14 Se debe evitar el contacto con otros niños para evitar contagio de enfermedades infecciosas. **Consensuado (KAPPA 0.94).**

1.15 En caso de que el paciente requiera de algún estudio que no pueda realizarse en su habitación (i.e. estudios de imagen), el paciente deberá ser atendido en el área respectiva sin esperar y sin estar en contacto con otros pacientes. **Consensuado (KAPPA 0.94).**

1.16 Se debe dar capacitación especial a todo el personal médico y de enfermería que participa en el cuidado de estos pacientes. **Consensuado (KAPPA 1).**

1.17 Desinfectar los juguetes y aparatos electrónicos como teléfonos, tabletas, videojuegos, antes de que ingresen a la habitación de pacientes con SCID. **Consensuado (KAPPA 1).**

1.18 Asignar equipo médico (estetoscopio, baumanómetro, monitor, etc.) exclusivo para el uso de un paciente con SCID. Consensuado (KAPPA 1).

II Profilaxis antimicrobiana

2.1 Se debe administrar profilaxis vs bacterias y P. jiroveci con trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX). Consensuado (KAPPA 1).

2.2 La dosis de TMP/SMX debe ser a 5mg/kg/día (en base a TMP) todos los días. No se logró consenso (KAPPA 0.54).

No se vertieron argumentos a favor o en contra.

2.3 La dosis de TMP/SMX debe ser a 5mg/kg/día (en base a TMP) tres días a la semana. No se logró consenso (KAPPA 0.49).

No se vertieron argumentos a favor o en contra.

Consideración del comité: existe evidencia disponible de la eficacia de ambos esquemas de profilaxis en pacientes pediátricos con cáncer y quimioterapia, y en adultos con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El esquema de tratamiento de 3 días a la semana ha mostrado eficacia similar a la dosificación diaria con menor toxicidad.

2.4 La profilaxis con TMP/SMX podrá iniciarse a partir de las 2 semanas de vida, siempre y cuando la concentración de bilirrubinas sea normal. Consensuado (KAPPA 0.78).

2.5 Se debe administrar profilaxis contra infecciones por hongos con itraconazol (10mg/kg/día) todos los días o fluconazol (impregnación 12mg/kg/do, seguida de 6 mg/kg/día) todos los días a todos los pacientes. Consensuado (KAPPA 0.89).

2.6 Se debe administrar profilaxis antiviral con aciclovir 200mg/6-8 horas vía oral todos los días a todos los pacientes hasta recibir tratamiento curativo. No se logró consenso (KAPPA 0.51).

Argumentos a favor: dicha intervención disminuye el riesgo de reactivación por virus herpes simple (HSV) y virus varicela zoster (VZV) y está recomendado como tratamiento de primera línea para profilaxis en pacientes seropositivos para HSV/VZV con inmunosupresión farmacológica para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas antes, durante y posterior al TCPH (Tomblyn M, 2009).

Argumentos en contra: la administración de inmunoglobulina humana intravenosa protege versus primoinfección por HSV/VZV (Gómez-Raccio A, 2011). La profilaxis con aciclovir no es necesaria en caso de contar con profilaxis para CMV con ganciclovir/valganciclovir. La profilaxis con aciclovir no está indicada para primoinfección sino para evitar reactivación, el uso intermitente o en dosis bajas favorece el desarrollo de infección por HSV/VZV resistente a aciclovir (Tomblyn M, 2009).

2.7 Se deberá administrar pavilizumab 15mg/kg en dosis mensuales por 5 meses iniciando en temporada de infecciones por virus sincicial respiratorio (VSR). No se logró consenso (KAPPA 0.68)

No se vertieron comentarios ni argumentos a favor o en contra.

Consideración del comité: el alto costo y poca disponibilidad de este medicamento en los centros participantes comprometió la argumentación y discusión de esta intervención. Además, la limitada evidencia en la literatura y la también limitada experiencia de los centros de referencia de países desarrollados no permiten establecer una recomendación particular. Los beneficios teóricos (i.e. grupo etario de los pacientes con SCID, virulencia y patogenicidad del virus, eficacia documentada del medicamento en el grupo vulnerable particular de neonatos prematuros) superan los posibles riesgos. Los pacientes con SCID de países en vías de desarrollo probablemente están más expuestos que de países desarrollados (tiempo al diagnóstico, lapso entre diagnóstico y tratamiento curativo, condiciones de aislamiento protector), por lo que de acuerdo a su disponibilidad se deberá considerar una intervención con una relación beneficio/riesgo favorable.

2.8 Se deberá suspender el seno materno hasta tener certeza del estado materno con respecto a infección por CMV. El seno materno estará contraindicado en toda madre que pueda transmitir CMV. (Si no es posible realizar estos exámenes de una manera oportuna, se preferirá suspender seno materno y proporcionar alimentación con fórmula láctea). Consensuado (KAPPA 0.88)

2.9 Los pacientes que hayan sido vacunados con BCG (independientemente de sintomatología) deberán recibir antifímicos. Consensuado (KAPPA 0.82).

2.10 Se debe evitar el uso de pirazinamida como parte del tratamiento antifímico de aquellos pacientes que han recibido vacuna BCG (Mycobacterium bovis) debido a resistencia intrínseca del microorganismo. Consensuado (KAPPA 0.83)

2.11 Para los pacientes que hayan sido vacunados con BCG (independientemente de sintomatología) deberán recibir rifampicina + etambutol + isoniacida + claritromicina. No consensuado (KAPPA 0.46)

No se vertieron argumentos a favor o en contra.

Consideración del comité: la ausencia de un sistema inmune adaptativo maximiza el riesgo de complicaciones y muerte por cualquier tipo de microorganismos, incluyendo el bacilo Calmette Guérin. Los pacientes con SCID vacunados con BCG tienen 400 y 33,000 veces más riesgo de presentar complicaciones localizadas o diseminadas respectivamente (Marciano BE, 2014). El tratamiento antifímico en pacientes con SCID vacunados con BCG asintomáticos disminuye significativamente la mortalidad comparado con tratamiento iniciado después del inicio de síntomas de complicaciones de BCG (BCG-itis, BCG-osis) (0/78 versus 46/160; $P < 0.0001$) (Marciano BE, 2014).

2.12 Para los pacientes que hayan sido vacunados con BCG y que tengan datos de BCGitis deberán recibir rifampicina + etambutol + isoniacida + claritromicina. Consensuado (KAPPA 0.82)

2.13 Para los pacientes que hayan sido vacunados con BCG y que tengan datos de BCGosis deberán recibir rifampicina + etambutol + isoniacida + claritromicina. Consensuado (KAPPA 1)

III Tratamiento con inmunoglobulina humana intravenosa (IGIV) y/o subcutánea (IGSC).

3.1 Se debe iniciar inmediatamente tratamiento sustitutivo con IGIV en todos los pacientes.

Consensuado (KAPPA 1).

3.2 La primera dosis de inmunoglobulina deberá administrarse por vía endovenosa siempre.

Consensuado (KAPPA 0.89)

3.3 La primera dosis de IGIV deberá ser mínimo de 1gr/kg/do. No se logró consenso (KAPPA 0.48)

Argumentos a favor: los pacientes con SCID en nuestros países habitualmente se captan una vez que han desarrollado síntomas (i.e. complicaciones infecciosas) por lo que la dosis de inmunoglobulina (IG) debe ser mayor que la sustitutiva de 400-600mg/kg/do. Algunos expertos consideraron dosis inicial de 800mg/kg/do seguida de ajustes de acuerdo a cuantificación de concentraciones de IgG séricas con el objetivo de mantener cifras > 600mg/dL.

Argumentos en contra: los pacientes pueden tener concentraciones normales de anticuerpos IgG funcionales dados por transferencia placentaria, y la dosis debe ser con fines de reemplazo de anticuerpos (i.e. 400-600mg/kg/do) no anti-inflamatoria (\geq 1gr/kg/do).

Consideraciones del comité: en algunos consensos y guías de práctica clínica se ha considerado una “dosis de carga” de 1gr/kg/do para asegurar concentraciones protectoras (Asia Pacific Immunoglobulins in Immunology Expert Group Inc, 2009).

3.4 La dosis de IGIV sustitutiva mínima deberá ser de 400 a 600mg/kg/do cada 3 a 4 semanas.

Consensuado (KAPPA 1)

3.5 La dosis de IGSC sustitutiva mínima es de 100 a 200mg/kg/do cada 1 a 2 semanas.

Consensuado (KAPPA 0.82)

3.6 Se deben administrar dosis adicionales de inmunoglobulina humana durante procesos infecciosos activos. Consensuado (KAPPA 0.77)

3.7 Se debe cuantificar la concentración sérica de IgG para modificar dosis de tratamiento.

Consensuado (KAPPA 0.88)

3.8 ¿Con qué frecuencia se deberá cuantificar la concentración de IgG con la finalidad de modificar dosis de tratamiento? No se logró consenso (KAPPA 0.48) considerando “Justo antes de cada infusión, hasta mantener niveles superiores a 600mg/dL en al menos 2 determinaciones continuas” versus “Se deberá individualizar y sólo si hay indicadores clínicos que hagan pensar en insuficiencia de dosis”.

No se vertieron documentos a favor o en contra.

Consideraciones del comité: la evidencia derivada de estudios en pacientes con inmunodeficiencias humorales ha reportado una relación inversa entre la concentración sérica de IgG obtenida por el tratamiento y la frecuencia de neumonías y hospitalizaciones por procesos infecciosos (Orange JS, 2010). Aunque la farmacocinética de IGIV e IGSC ha sido descrita, existen variabilidades inter-individuos, lo que provee una justificación para monitorizar concentraciones séricas de IgG. También existen recomendaciones en la literatura de ajustar dosis de IGIV/IGSC de acuerdo a datos clínicos (i.e. frecuencia de procesos infecciosos), sin embargo, en pacientes con SCID esto puede resultar en una conducta arriesgada.

IV Aplicación de inmunizaciones.

4.1 En recién nacidos con sospecha o diagnóstico de SCID, se debe notificar en el expediente y en la cuna del paciente (letrero) que NO se debe aplicar vacuna BCG por ningún motivo. Consensuado (KAPPA 1).

4.2 Se debe asegurar/corroborar el esquema de vacunación completo en todos los adultos que tienen contacto estrecho con pacientes con SCID. Consensuado (KAPPA 0.93)

4.3 La aplicación de vacunas derivadas de microorganismos vivos atenuados (i.e. BCG, rotavirus, varicela, sarampión, rubéola, parotiditis, fiebre amarilla, fiebre tifoidea, cólera, polio oral, influenza intranasal) está contraindicada. Consensuado (KAPPA 0.94)

4.4 La aplicación de vacunas derivadas de microorganismos vivos atenuados (i.e. BCG, rotavirus, varicela, sarampión, rubéola, parotiditis, fiebre amarilla, fiebre tifoidea, cólera, polio oral, influenza intranasal) está contraindicada en los familiares cercanos de los pacientes. Consensuado (KAPPA 0.83)

4.5 Se debe aplicar la vacuna de influenza de manera normal en todos los pacientes. No se logró consenso (KAPPA 0.63)

Argumentos a favor: las mutaciones hipomórficas asociadas a SCID pueden dar lugar a función residual del sistema inmune y permitir algún grado de protección.

Argumentos en contra: la respuesta inmune adaptativa humoral de un paciente con SCID no es funcional, por lo que es una intervención con poco potencial de beneficio. La edad de aplicación generalmente ocurre en un paciente con tratamiento sustitutivo con IGIV o IGSC lo que ya proporciona inmunidad pasiva, y también disminuye la inmunogenicidad de la vacuna.

4.6 Se debe evitar la aplicación de cualquier vacuna en todos los pacientes. No se logró consenso (KAPPA 0.51)

Argumentos a favor: las vacunas sin microbios vivos pueden generar cierta producción de anticuerpos independiente de células T sin riesgo de generar infección por el componente vacunal.

Argumentos en contra: la ausencia de un sistema inmune funcional disminuye la eficacia y beneficio de las inmunizaciones.

4.7 Se debe asegurar la aplicación de todas las vacunas que no sean de microorganismos vivos atenuados en los familiares cercanos de los pacientes. Consensuado (KAPPA 0.88)

4.8 Se debe aplicar la vacuna de influenza anualmente en todos los familiares cercanos, el personal médico y paramédico que tiene contacto con pacientes con SCID. Consensuado (KAPPA 1.0)

4.9 Se debe evitar la aplicación de vacunas derivadas de microorganismos vivos atenuados (i.e. BCG, rotavirus, varicela, rubéola, sarampión, parotiditis, fiebre amarilla, fiebre tifoidea, cólera, polio oral, influenza intra-nasal) en el personal médico y paramédico que atiende a estos pacientes. No se logró consenso (KAPPA 0.49)

No se vertieron comentarios o argumentos a favor o en contra.

Consideración del comité: esta intervención se propuso considerando que el efecto de inmunización de rebaño de algunas vacunas (rotavirus, polio-oral, influenza-inactivada) pueden conferir riesgo de infección a pacientes con SCID. Por otro lado, se debe tomar en cuenta la protección en beneficio de la salud de los profesionales de salud.

V Aspectos dietéticos y nutricionales.

5.1 En caso de suspender seno materno, la alimentación deberá proporcionarse con fórmula preparada en condiciones estériles. Consensuada (KAPPA 1).

5.2 Todos los pacientes deberán ser evaluados por Gastroenterología y Nutrición para establecer un plan nutricional intensivo (considerando incluso nutrición parenteral total, mixta o nutrición mediante sonda orogástrica / nasogástrica). Consensuada (KAPPA 0.83)

5.3 La fórmula ideal a administrar obedecerá condiciones clínicas. (iniciando con fórmula de acuerdo a edad, y sólo en caso de síntomas específicos se seleccionará alguna fórmula especializada). Consensuada (KAPPA 0.94)

5.4 Deberá evaluarse la somatometría (peso, talla, perímetro cefálico) semanalmente en todos los pacientes. Consensuada (KAPPA 0.82)

5.5 La dieta de los pacientes ablactados debe ser baja en bacterias y/o estéril. Consensuada (KAPPA 1.0)

5.6 Evitar el almacenamiento de alimentos en la habitación de los pacientes con SCID. Consensuada (KAPPA 1)

VI Tratamiento antimicrobiano.

6.1 Ante la sospecha de un proceso infeccioso, se deberá iniciar tratamiento antimicrobiano empírico de amplio espectro (cubriendo bacterias Gram positivas, Gram negativas, micobacterias, hongos y virus) en todos los pacientes. Consensuado (KAPPA 0.82)

6.2 ¿Qué antimicrobianos considera apropiados en el tratamiento empírico inicial de un proceso infeccioso sospechado en pacientes con SCID?

- **Antibacterianos con cobertura para Gram (+) y Gram (-) (e.g. cefalosporina de 3er generación). Consensuado (KAPPA 0.88).**
- **Ganciclovir. No se logró consenso (KAPPA 0.51).**

Argumentos a favor: la infección por CMV puede ser una de las primeras manifestaciones en de pacientes con SCID y complicar su evolución. Las manifestaciones clínicas pueden ser diversas y no orientadoras a la etiología (e.g. sintomatología respiratoria, gastrointestinal, hematológica, etc.) El inicio empírico inicial y posterior ajuste de acuerdo a los resultados de carga viral (PCR) ofrece una oportunidad de disminuir el impacto de una infección por CMV.

Argumentos en contra: no debe ser un medicamento de rutina; se debe individualizar de acuerdo al tipo de infección y esperar resultados de cargas virales para CMV.

- **Antifúngico a dosis terapéuticas (fluconazol, voriconazol, pozaconazol, anfotericina B, caspofungina). No se logró consenso** (KAPPA 0.58).
- **Incrementar dosis de TMP/SMX a dosis terapéutica. No se logró consenso** (KAPPA 0.63)
- **Antifímicos (2 a 4 medicamentos). No se logró consenso** (KAPPA 0.49)

Consideración del comité: la ausencia de un sistema inmune adaptativo confiere máximo riesgo para procesos infecciosos por cualquier tipo de microorganismo. Las manifestaciones clínicas pueden no orientar a la etiología infecciosa, y frecuentemente las infecciones son por más de 1 microorganismo. Identificamos que los expertos consensuaron la intervención 6.1, pero no todos los puntos de la intervención 6.2, lo que resulta en inconsistencia entre la intención de ofrecer un tratamiento antimicrobiano de amplio espectro, y sólo consensuar en la cobertura de microorganismos bacterianos. El inicio empírico inicial y posterior ajuste de acuerdo a resultados de laboratorio ofrece una oportunidad de disminuir el impacto de una infección por los microorganismos que más frecuentemente afectan a pacientes con SCID, pero se debe considerar que la administración de múltiples medicamentos puede generar toxicidad, y selección de microorganismos resistentes. El beneficio del tratamiento empírico de amplio espectro debe acompañarse de una búsqueda intencionada igualmente amplia para tomar decisiones y ajustar el tratamiento.

6.3 En los pacientes con un proceso infeccioso sospechado se deberá buscar exhaustivamente el foco infeccioso y microorganismo responsable para dirigir el tratamiento.

Consensuadas (KAPPA 0.75 A 1.0):

- **Biometría hemática completa con diferencial.**
- **Hemocultivos (min 2) para bacterias, hongos y micobacterias.**
- **Urocultivo para bacterias, hongos y micobacterias.**
- **Coprocultivo.**
- **Carga viral de CMV.**
- **Carga viral de EBV.**
- **Radiografía de tórax.**

No consensuadas

- **Buscar coccidias y parásitos (incluyendo isospora spp / coccidioides spp). No se logró consenso.** (KAPPA 0.68).
- **Buscar coccidias y parásitos (incluyendo isospora spp / coccidioides spp) sólo en caso de diarrea. No se logró consenso.** (KAPPA 0.61).

6.4 En los pacientes con un proceso infeccioso sospechado se deberá buscar formas micóticas en orina. Consensuado (KAPPA 0.77).

6.5 En los pacientes con un proceso infeccioso sospechado se deberá buscar formas micóticas en lesiones de uñas, boca, piel. Consensuado (KAPPA 0.88).

6.6 En los pacientes con un proceso infeccioso sospechado se deberá buscar antígeno de Cándida. Consensuado (KAPPA 0.77).

6.7 En los pacientes con un proceso infeccioso sospechado se deberá buscar antígeno de *Aspergillus*. **Consensuado** (KAPPA 0.77).

6.8 En los pacientes con un proceso infeccioso sospechado se deberá realizar PCR para micobacterias. **Consensuado** (KAPPA 0.82).

6.9 En los pacientes con un proceso infeccioso sospechado se deberá buscar BAAR en jugo gástrico. **Consensuado** (KAPPA 0.753).

6.10 En los pacientes con un proceso infeccioso sospechado se deberá buscar BAAR en orina. **No se logró consenso**. (KAPPA 0.63).

No se vertieron argumentos a favor o en contra.

6.11 En los pacientes con un proceso infeccioso sospechado se deberá realizar tomografía computada de tórax con contraste y ventana pulmonar. **No se logró consenso**. (KAPPA 0.63)

No se vertieron argumentos a favor.

Argumentos en contra: Es importante evitar radiación en pacientes radiosensibles. Sólo se deberá realizar si se sospecha alguna complicación a nivel pulmonar.

6.12 En los pacientes con un proceso infeccioso sospechado se deberá realizar broncoscopia y toma de lavado bronquioalveolar. **No se logró consenso** (KAPPA 0.47)

No se vertieron argumentos a favor o en contra.

6.13 En los pacientes con un proceso infeccioso sospechado se deberá realizar cuantiferón. **No se logró consenso**. (KAPPA 0.48)

No se vertieron argumentos a favor.

Argumento en contra: El cuantiferón está basado en la producción de IFN-g en respuesta a micobacterias, si el paciente tiene SCID T- con o sin NK, la producción de IFN gamma es inadecuada por lo que la tasa de falsos negativos repercute en la utilidad de la prueba. Distintas evaluaciones han reportado significativa disminución de la sensibilidad en pacientes con inmunocompromiso.

6.14 En los pacientes con un proceso infeccioso sospechado se deberá realizar valoración oftalmológica para descartar procesos infecciosos a este nivel. **Consensuado** (KAPPA 0.90).

6.15 En los pacientes con un proceso infeccioso sospechado se deberá realizar ultrasonido abdominal (búsqueda de fungomas, abscesos, colecciones, etc.). **Consensuado** (KAPPA 0.82).

6.16 En los pacientes con SCID menores de 6 meses que presentan fiebre sin foco infeccioso identificado se deberá realizar punción lumbar. **Consensuado** (KAPPA 0.90).

6.17 Solicitar estudio PET en pacientes con SCID con sospecha de proceso infeccioso sin foco identificado. **No se logró consenso**. (KAPPA 0.45).

6.18 Broncoscopia y toma de lavado bronquioalveolar, sólo en caso de síntomas respiratorios. **Consensuado** (KAPPA 0.77).

6.19 Realizar ecocardiograma a los pacientes con SCID que presentan fiebre sin foco evidente. **Consensuado** (KAPPA 0.82).

6.20 Cuando se tenga información de algún microorganismo involucrado se deberá ajustar la cobertura antimicrobiana, sin suspender profilaxis habitual. **Consensuado** (KAPPA 0.88).

6.21 El tratamiento empírico con ganciclovir se suspenderá una vez que se cuente con carga viral negativa para CMV. **Consensuado** (KAPPA 0.88).

6.22 Si se corrobora infección por CMV (i.e. carga viral positiva), el tratamiento deberá continuarse por 14 días después de resuelta la sintomatología y con resultado negativo de carga viral de CMV por PCR. **Consensuado** (KAPPA 0.77).

VII Uso de hemoderivados.

7.1 Todos los hemoderivados deben ser negativos a serología para CMV, desleucocitados e irradiados para eliminar riesgo de enfermedad injerto vs hospedero e infección por CMV. **Consensuado** (KAPPA 1.0).

7.2 Se debe limitar el uso de hemoderivados a situaciones que pongan en riesgo la vida de estos pacientes. **Consensuado** (KAPPA 0.83)

VIII Pruebas rutinarias de laboratorio.

8.1 Laboratorios que se deberán solicitar en TODOS los pacientes al momento de que se clasifica al paciente como SCID o probable SCID.

Consensuados (KAPPA 0.79 A 1.0):

- Subpoblaciones de linfocitos (CD3, CD4, CD8, CD16/56, CD19).
- Estudios de linfoproliferación con diferentes estímulos (PMA, PHA, antiCD3/CD28).
- Carga viral para CMV y EBV.
- Inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA, IgE).
- Repertorio de TCR.
- Ultrasonido de timo.

8.2 Subpoblaciones de linfocitos T (CD45RA, CD45RO) sólo en caso de linfocitos presentes en biometría hemática o citometría de flujo. **Consensuada** (KAPPA 0.75).

8.3 Realizar estudios para evaluar el repertorio de TCR en pacientes con SCID. **Consensuada** (KAPPA 0.75).

8.3 Estudios de radiosensibilidad en todos los pacientes con microcefalia. (bajo sospecha o diagnóstico de SCID). **Consensuada** (KAPPA 0.82)

8.4 Estudios de radiosensibilidad en todos los pacientes con microcefalia e inmunofenotipo T-B-. **Consensuada** (KAPPA 0.93).

No consensuados:

- Marcadores serológicos de respuesta inflamatoria (i.e. VSG, PCR, procalcitonina) deberán ser parte de los laboratorios que se deberán solicitar en TODOS los pacientes al momento de que se clasifica al paciente como SCID o probable SCID. (KAPPA 0.68).

- Solicitar niveles séricos de ácido úrico en todos los pacientes. (KAPPA 0.61).

- Solicitar niveles séricos de ácido úrico sólo en pacientes con inmunofenotipo T-B-. (KAPPA 0.44).

8.5 Estudios de radiosensibilidad en todos los pacientes con inmunofenotipo T-B-. No se logró consenso. (KAPPA 0.56).

No se vertieron argumentos a favor o en contra.

8.6 Estudios para determinar injerto materno o por transfusión previa (CD3CD45RA, CD3D45RO / cariotipo / determinación de quimerismo por HLA) sólo en pacientes con síntomas de enfermedad injerto vs hospedero. Consensuada (KAPPA 0.75).

8.7 Determinar las concentraciones de TRECs deberán ser parte de los laboratorios que se deberán solicitar en TODOS los pacientes al momento de que se clasifica al paciente como SCID o probable SCID. Consensuada (KAPPA 0.77).

8.8 Buscar micobacterias en todos los pacientes que hayan recibido vacuna BCG (búsqueda de BAAR, PCR en líquidos correspondientes, tinciones en biopsias realizadas). Consensuada (KAPPA 0.82).

8.9 Biopsiar toda lesión evidente en piel (además microscopía de luz, solicitar tinciones para hongos y micobacterias, enviar a cultivo bacterias, hongos, micobacterias). Consensuada (KAPPA 0.77).

8.10 Evaluación de función multiorgánica (i.e. Biometría hemática completa con diferencial, TGO, TGP, DHL, GGT, FA, Albúmina, Globulinas, BT, BD, BI, BUN, Cr, Glucosa, Ácido úrico, Na, K, Cl, Ca, P, Mg, Examen general de orina) deberán ser parte de los laboratorios que se deberán solicitar en TODOS los pacientes al momento de que se clasifica al paciente como SCID o probable SCID. Consensuada (KAPPA 0.87)

8.11 Guardar muestra de sangre en papel filtro de todos los pacientes con SCID, previo a realizar cualquier tipo de transfusión. Consensuada (KAPPA 0.82).

8.12 Guardar muestras de material genético tanto del paciente como de ambos padres siempre que sea posible. Consensuada (KAPPA 1).

8.13 Solicitar estudios de HLA en el paciente y sus familiares cercanos desde el momento en que se confirma el diagnóstico. Consensuada (KAPPA 1).

8.14 Solicitar carga viral para VIH en todos los pacientes. Consensuada (KAPPA 0.93).

IX Estudios de imagen y gabinete.

9.1 Realizar radiografía de tórax en todos los pacientes (evaluar parénquima, infiltrados, cambios óseos y presencia o no de sombra tímica). Consensuada (KAPPA 0.94).

9.2 Realizar tomografía de alta resolución pulmonar en todos los pacientes que presentan o han presentado síntomas respiratorios para determinar la presencia y/o extensión de daño pulmonar. **Consensuada** (KAPPA 0.93).

9.3 Los estudios de gabinete que involucren radiación ionizante deberán ser minimizados en los pacientes con inmunofenotipo TB (a menos que se haya descartado radiosensibilidad). **Consensuada** (KAPPA 1.0).

9.4 Realizar tamizaje auditivo y visual en todos los pacientes con SCID. **Consensuada** (KAPPA 0.82)

9.5 Realizar aspirado de médula ósea en todo paciente con SCID y sospecha de disgenesia reticular. **Consensuada** (KAPPA 0.77).

X Valoraciones protocolarias.

10.1 **Consenso** (KAPPA 0.83 a 1) en solicitar valoración por servicios de:

- Inmunología.
- Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas.
- Infectología.
- Gastroenterología.
- Nutrición.
- Psicología.
- Genética.
- Neurología.
- Rehabilitación.
- Hematología.
- Oftalmología.
- Cardiología.

10.2 Notificar y solicitar valoración temprana por servicios de cuidados críticos (aún cuando no esté inestable el paciente) y establecer programas intrahospitalarios que aseguren el acceso inmediato de pacientes con SCID a áreas críticas en cuanto lo necesiten. **Consensuada** (KAPPA 0.87).

10.3 Notificar directamente a banco de sangre sobre el ingreso de pacientes con sospecha o diagnóstico de SCID al hospital. **Consensuada** (KAPPA 0.93).

10.4 Asegurar intervención temprana de trabajo social en conjunto con el equipo médico. **Consensuada** (KAPPA 1).

10.5 Siempre solicitar estudio post-mortem en todos los pacientes con SCID que desafortunadamente fallecen. **Consensuada** (KAPPA 0.87).

10.6 Realizar y anexar en el expediente árbol genealógico de todos los pacientes con SCID, con un registro mínimo de 3 generaciones. Consensuada (KAPPA 1).

10.7 Implementar una hoja de recolección de datos especial para pacientes con SCID en el expediente clínico. Consensuada (0.87).

Las intervenciones que de manera consensuada se descartaron del documento se encuentran en el Anexo 10.

DISCUSIÓN

Las condiciones de infraestructura, desarrollo y sistemas de salud de Latinoamérica representan un reto para mejorar la atención clínica de pacientes con SCID. La falta de diagnóstico previo al desarrollo de síntomas y complicaciones (i.e. cribado neonatal universal), junto con las condiciones de vida (urbanización, sanidad, acceso a atención en salud, etc.), políticas de vacunación (i.e. aplicación universal de BCG y rotavirus en primeros días-meses de vida) y las dificultades de brindar intervenciones diagnósticas/terapéuticas en tiempo y forma apropiadas (i.e. acceso limitado a diagnósticos moleculares, escasa disponibilidad de habitaciones hospitalarias apropiadas, coberturas limitadas de medicamentos necesarios, poca disponibilidad de donadores de CPH, pocos centros con la experiencia necesaria para realizar TCPH o TG, largas listas de espera) generan una ventana de tiempo en espera, desde el diagnóstico al tratamiento curativo, al menos 2 veces mayor que en países desarrollados (Ramírez et.al en redacción). Esta realidad prolonga el estado de máxima vulnerabilidad del paciente y repercute directa y negativamente en la probabilidad de su sobrevivida (Gaspar HB Q. W.-D., 2013) (Gaspar HB Q. W., 2015).

Muchos escenarios clínicos han mostrado los beneficios de generar un documento consensuado para mejorar el cuidado de la salud cuando la evidencia clínica no es robusta (e.g. angiografía coronaria, cirugía de injerto vascular de arterias coronarias, angioplastia coronaria transluminal percutánea, endarterectomía carotídea, cirugía de aneurisma aórtico abdominal, endoscopia diagnóstica de tracto gastrointestinal superior, cirugía de cataratas, colonoscopia, colecistectomía, histerectomía, timpanostomía, manipulación espinal para lumbalgia entre otros (Kahan JP, 1999). La rareza y alta letalidad de las SCID ha imposibilitado la generación de evidencia clínica robusta para guiar las intervenciones diagnósticas y terapéuticas de dichos pacientes (i.e. incluyendo el tratamiento con reemplazo enzimático para deficiencia de ADA, no existen ensayos clínicos controlados de ninguna intervención clínica en pacientes con SCID) (Hersfield MS, 1995) (Chan B, 2005). Sin embargo, la realidad clínica del día a día exige al médico tomar decisiones (Fitch K, 2001). Consideramos que el documento que hemos generado permitirá dar bases para el proceso de toma de decisiones, proveyendo de una síntesis del juicio de la evidencia disponible junto con la experiencia clínica de Latinoamérica.

De manera interesante identificamos que ninguno de los centros especializados en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con SCID del mundo con los que tuvimos contacto, tienen por escrito un protocolo o guía de tratamiento específico para las intervenciones durante el período entre diagnóstico y tratamiento curativo (comunicaciones personales). De la misma forma, este trabajo permitió darnos cuenta de la escasa cantidad de literatura médico-científica en el campo de conocimiento de las inmunodeficiencias primarias, específicamente SCID y TCPH, que producimos en Latinoamérica. Consideramos que las experiencias clínicas propias de nuestras particularidades sociales y demográficas son fuente valiosa y abundante de conocimiento, y deben ser descritas y publicadas. Mostrar nuestras dificultades puede favorecer la generación de alianzas estratégicas de colaboración internacional y mejorar el panorama de nuestros pacientes con SCID.

El desarrollo de este trabajo tuvo la intención de establecer lineamientos de referencia para el tratamiento de soporte de pacientes con SCID desde el diagnóstico y hasta antes de recibir un tratamiento curativo, con el enfoque particular de generar recomendaciones acordes a nuestras necesidades como países en vías de desarrollo. Seleccionamos el método Delphi para integrar

un grupo de expertos clínicos con conocimientos profundos del tema, distintas perspectivas y experiencias clínicas, y abordar un problema complejo. Invitamos a un total de 53 expertos que finalmente llevaron a la participación activa de 34 de ellos (60%). A pesar de haberse concebido como una colaboración multinacional, la participación real de los distintos centros no fue la ideal: el panel estuvo conformado por 19/34 (56%) expertos mexicanos, 5/34 (15%) brasileños, 4/34 (12%) argentinos, 3/34 (9%) chilenos, 2/34 (6%) costarricenses y 1/34 (3%) peruano. Esta distribución heterogénea y sesgada disminuye la representatividad regional de la mayoría de los centros participantes, pero es evidente una clara manifestación de la necesidad sentida de mejorar nuestras prácticas clínicas hacia estos pacientes. Desafortunadamente únicamente 22/34 (65%) de los expertos completaron las 3 rondas, representando a: Argentina (2), Brasil (2), Chile (2) Costa Rica (2), México (13) y Perú (1). La participación de manera anónima y electrónica permitió llevar a cabo un documento libre de sesgo de acarreo, favoreciendo el análisis y reflexión en base a los conocimientos y experiencias propias de cada integrante del panel. Llevarlo a cabo de manera electrónica nos permitió poder adaptar las rondas a las agendas de cada integrante, y poder hacerlo a distancia de una forma coordinada y eficiente (Boulkedid R, 2011). Las limitaciones del presente trabajo son oportunidades de mejora, pero aun así creemos que este documento probará ser superior a las prácticas individualizadas y heterogéneas que hasta el presente se llevan a cabo (Hsu CC, 2007) (Boulkedid R, 2011).

Estamos conscientes que el paso a seguir es la difusión de este documento a la población de interés (médicos de primer contacto, médicos pediatras, alergólogos e inmunólogos pediatras y especialistas que intervienen en la atención de pacientes con inmunodeficiencias primarias). Aunque las SCID son enfermedades que se deben diagnosticar y tratar en un tercer nivel de atención, el tratamiento inicial puede y suele llevarse a cabo en hospitales de primer contacto (2do nivel), por lo que tenemos la intención de llegar a todo médico de primer contacto de un paciente lactante mediante las siguientes estrategias:

Publicación en español del documento como artículo original en Acta Pediátrica de México (revista impresa y digital de acceso abierto con temática pediátrica, y gran difusión en Latinoamérica). Esto permitirá difundir el documento a la comunidad médico-científica de una manera eficiente (sitio web, archivo PDF, redes sociales, etc.).

Presentación en poster en la reunión LASID 2017 (Sao Paulo, Brasil) y repartición de memorias USB con el documento en extenso.

Involucro de los miembros del panel para difundir el documento en sus respectivos hospitales y países.

Finalmente consideramos que como resultado de este trabajo se han consolidado oportunidades de colaboración y diálogo entre los distintos centros para mejorar nuestra práctica (i.e. investigación, diagnóstico y tratamiento) de las inmunodeficiencias primarias.

CONCLUSIONES

Hemos generado un primer documento consensado de intervenciones diagnósticas y terapéuticas para el tratamiento de soporte de pacientes con SCID desde el momento del diagnóstico hasta el momento previo a tratamiento curativo, considerado las perspectivas y realidades de países en vías de desarrollo de la región de Latinoamérica.

REFERENCIAS

- Aguilar C, M. M.-B. (November de 2014). Prevention of infections during primary immunodeficiency. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 59(10), 1462-1470.
- Andermann A, B. I. (2008, April). Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bulletin of the World Health Organization*, 86(4), 241-320. Retrieved October 10, 2016, from <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/4/07-050112/en/>
- Asia Pacific Immunoglobulins in Immunology Expert Group Inc. (2009). Consensus Recommendations for the Use of Immunoglobulin Replacement Therapy in Immune Deficiency - 2008.
- Booth C, G. H. (2016, April). Treating Immunodeficiency through HSC Gene Therapy. *Trends in Molecular Medicine*, 22(4), 317-327.
- Boukdedid R, A. H. (2011, June). Using and Reporting the Delphi Method for Selecting Healthcare Quality Indicators: A Systematic Review. *PLoS ONE*, 6(6), e20476:1-9.
- Bousfiha A, J. L.-H.-R. (November de 2015). The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*, 35(8), 727-738.
- Brown L, X.-B. J.-D. (2011, March). Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case of newborn screening. *Blood*, 117(11), 3243-3246.
- Cavazzana M, T. F. (2014, December). Stem cell transplantation for primary immunodeficiencies: the European experience. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 14(6), 516-520.
- Chan B, W. D. (2005). Long-term efficacy of enzyme replacement therapy for adenosine deaminase (ADA)-deficient severe combined immunodeficiency (SCID). *Clinical immunology*, 117(2), 133-143. doi:DOI: 10.1016/j.clim.2005.07.006
- Chinn IK, S. W. (2015, November). Severe Combined Immunodeficiency Disorders. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 35(4), 671-694.
- Dvorak CC, C. M. (2013, October). The Natural History of Children with Severe Combined Immunodeficiency: Baseline Features of the First Fifty Patients of the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium Prospective Study 6901. *The Journal of Clinical Immunology*, 33(7), 1156-1164.
- Espinosa-Rosales FJ, E.-P. S.-B.-G.-N.-S.-M.-C.-J.-V.-C.-G.-C. (2016). Current epidemiological view of PID in Mexico. *17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies*, (pp. ESID6-0423). Barcelona, Spain.
- Fischer A. (2000, November). Severe combined immunodeficiencies. *Clinical and Experimental Immunology*, 122(2), 143-149.
- Fitch K, B. S. (2001). *The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual*. Santa Mónica, CA: RAND.

- Fondazione Telethon. (2016). *Strimvelis receives European marketing authorisation to treat very rare disease, ADA-SCID*. Retrieved December 1, 2016, from <http://www.telethon.it/node/51469>
- Gaspar HB, Q. W. (2015, October). How I treat severe combined immunodeficiency. *Blood*, 122(23), 3749-3758.
- Gaspar HB, Q. W.-D. (2013, November). How I treat severe combined immunodeficiency. *Blood*, 122(23), 3749-3758.
- Gómez-Raccio A, L. D. (May/June de 2011). Guías de manejo: medidas generales de prevención de infecciones y quimioprofilaxis en las inmunodeficiencias primarias. *Archivos argentinos de pediatría*, 109(3), 267-273.
- Hernández-Nieto L. (2010). *Estudio descriptivo de la evolución de las complicaciones por vacunación e BCG en pacientes con inmunodeficiencia combinada severa en el Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 39 años*. Instituto Nacional de Pediatría, Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica. Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México.
- Hernández-Nieto L. (2010). Estudio descriptivo de la evolución de las complicaciones por vacunación e BCG en pacientes con inmunodeficiencia combinada severa en el Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 39 años. In I. N. Pediatría (Ed.), *Tesis de posgrado*, (pp. 1-41). Ciudad de México. Retrieved from <http://132.248.9.195/ptb2011/marzo/0667128/Index.html>
- Hersfield MS. (1995). PEG-ADA replacement therapy for adenosine deaminase deficiency: an update after 8.5 years. *Clinical immunology and immunopathology*, 76(3 Pt 2), S228-S232.
- Horváth Z, R. N. (2013, August). The spread of the J Project. *Journal of Clinical Immunology*, 33(6), 1037-1042.
- Hsu CC, S. B. (2007, August). The Delphi Technique: Making Sense Of Consensus. *Practical Assessment, Research & Evaluation*, 12(10), 1-8.
- INEGI. (2015, Octubre 29). *México - Estadísticas Vitales. Natalidad 2014*. Retrieved Octubre 6, 2016, from <http://www3.inegi.org.mx/rnm/index.php/catalog/184>
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (2016, Noviembre 3). *Registros administrativos*. Retrieved Noviembre 29, 2016, from <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/descripciones.aspx#>
- Kahan JP, v. h. (1999). Defining appropriate health care. *EuroHealth*, 5(3), 16-18.
- Kanegae MP, B. L. (2016, Jul-Aug). Neonatal screening for severe combined immunodeficiency in Brazil. *Jornal de pediatria*, 92(4), 374-380.
- Kaplon J, C. G.-B.-V. (2015, March). Rotavirus vaccine virus shedding, viremia and clearance in infants with severe combined immune deficiency. *The Pediatric infectious diseases journal*, 34(3), 326-328.

- LASID. (2016, November 1). *Estatísticas*. Retrieved December 16, 2016, from <https://registrolasid.org/estadisticas.html>
- Lipstein EA, V. S. (2010, May). Systematic evidence review of newborn screening and treatment of severe combined immunodeficiency. *Pediatrics*, 125(5), 1126-1235.
- Marciano BE, H. C. (2014, April). BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *Journal of allergy and clinical immunology*, 133(4), 1134-1141.
- Mazzucchelli JT, B. C.-N. (2014). Severe combined immunodeficiency in Brazil: management, prognosis, and BCG-associated complications. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 24(3), 184-91.
- Modell V, K. M. (2014, March). An analysis and decision tool to measure cost benefit of newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID) and related T-cell lymphopenia. *Immunology Research*, 1-8.
- Morillo-Gutierrez B, W. A. (2015, September). Chronic Infection with Rotavirus Vaccine Strains in UK Children with Severe Combined Immunodeficiency. *The Pediatric infectious diseases journal*, 34(9), 1040-1041.
- Orange JS, G. W. (June de 2010). Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Jordan S. Orange a, William J. Grossman b, Jordan S. Orange a, William J. Grossman b,, 137*, 21-30.
- Pai SY, L. B. (2014, July). Transplantation Outcomes for Severe Combined Immunodeficiency 2000-2009. *The New England Journal of Medicine*, 371(5), 434-446.
- Patel NC, H. P. (2010, January). Vaccine-acquired rotavirus in infants with severe combined immunodeficiency. *The New England Journal of Medicine*, 362(4), 314-319.
- Picard C, A.-H. W.-R. (November de 2015). Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol*, 35(8), 696-726.
- Puck J. (2016). Newborn screening for all PIDS - US perspective. *17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies*. Barcelona.
- Puck JM. (2007). Chapter 9: X-linked Severe Combined Immunodeficiency. In S. E. Ochs HD, *Primary Immunodeficiency Diseases: a molecular and genetic approach* (pp. 123-136). New York, New York, United States of America: Oxford University Press.
- Ramírez-Urbe NMD. (2011). *TESIUNAM*. Retrieved December 6, 2016, from <http://132.248.9.195/ptb2011/julio/0671039/Index.html>
- Rivers L, G. H. (2015, July). Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management. *Archives of disease in childhood*, 100(7), 667-672.
- Ronfard V, V. A. (2016, November). Evaluating the Past, Present, and Future of Regenerative Medicine: A Global View. *Tissue Engineerings, Part B: reviews*.
- Ruth, R. (2014, Julio 20). *México, sin especialistas contra males crónicos*. Retrieved from El Universal mx: <http://archivo.eluniversal.com.mx/nacion-mexico/2014/impreso/mxico-sin-especialistas-contra-males-crnicos-217240.html>

- SACHDNC. (2011, 05 18). *SACHDNC SCID Report*. Retrieved October 6, 2016, from SACHDNC SCID Report:
<http://www.hrsa.gov/advisorycommittees/mchbadvisory/heritabledisorders/recommendations/correspondence/combinedimmunodeficiency.pdf>
- Slatter MA, G. A. (2012). Stem Cell Transplantation for Primary Immunodeficiency. In Metodiev K, *Immunodeficiency* (pp. 3-26). INTECH.
- Stoddard JL, N. J. (2014, November). Targeted NGS: a cost-effective approach to molecular diagnosis of PIDs. *Frontiers in immunology*, 5, 1-7.
- Thompson JD, g. M. (2013, August 21). *Significant Legislative Rule Analysis (SA) WAC 246-650-010, -020 and -030 a Rule Concerning Severe Combined Immunodeficiency as a Part of Newborn Screening*. (W. S. Health, Ed.) Retrieved February 24, 2017, from Washington State Department of Health: <http://sboh.wa.gov/Portals/7/Doc/Meetings/2013/10-09/WSBOH-10-09-13-Tab09d.pdf>
- Tomblyn M, C. T. (February de 2009). Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society of Blood and Marrow Transplantation*, 15(10), 1143-1238.
- U.S. Preventive Services Task Force . (2016, August). *Expanding Newborn Screening: Process, Policy, and Priorities*. Retrieved October 10, 2016, from <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/expanding-newborn-screening-process-policy-and-priorities>
- Villa A, M. D. (2014). Chapter 4: Severe combined immunodeficiencies. In Sullivan KE, & S. R. Sullivan KE (Ed.), *Stiehm's Immune Deficiencies* (1 ed.). Philadelphia: Elsevier.
- Wahlstrom JT, D. C. (2015, March). Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency. *Current pediatrics reports*, 3(1), 1-10.
- Wilson JMG, J. G. (1968). Principles and practice of screening for disease. *World Health Organization*(34).
- Zwerling A, B. M. (2009). *The BCG World Atlas*. Retrieved December 2, 2016, from <http://www.bcgatlas.org/>

Anexo 1.

Criterios de Wilson y Jungner (Wilson JMG, 1968) para considerar una enfermedad al cribado poblacional universal (tamiz neonatal):

- La condición es sentida como un problema de salud importante.
- Existe un tratamiento aceptado disponible para pacientes con la enfermedad.
- Existe infraestructura para realizar diagnóstico y proveer de tratamiento.
- Existe una fase latente reconocible o de sintomatología temprana.
- Existe una prueba diagnóstica adecuada.
- La prueba diagnóstica es aceptable hacia la población.
- Se conoce la historia natural de la enfermedad desde su estado asintomático hasta su franca expresión.
- Existe una política acordada de a qué pacientes tratar.
- El costo de la identificación de casos (incluyendo el diagnóstico y tratamiento de los pacientes que se diagnostiquen) está balanceado en relación al posible gasto del cuidado médico total.
- La identificación de casos debe ser un proceso continuo y no un proyecto de una sola medición.

Otros criterios que han surgido (Andermann A, 2008):

- El programa de cribado deberá responder a una necesidad reconocida.
- Los objetivos del programa se deberán manifestar desde el inicio.
- Debe haber una población objetivo.
- Debe existir evidencia científica de la efectividad del programa.
- El programa deberá incluir educación, la prueba de cribado, servicios clínicos y manejo del programa.
- Debe haber garantía de la calidad y mecanismos para disminuir los riesgos potenciales del cribado.
- El programa deberá asegurar consentimiento informado, confidencialidad y respeto de autonomía.
- Deberá promover equidad de acceso a toda la población objetivo.
- Deberá existir evaluaciones del programa desde el inicio.
- Los beneficios globales de la prueba deberán sobrepasar los posibles daños.

La postura actual del Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EUA (U.S. Preventive Services Task Force , 2016) se enfoca en:

- Identificar el objetivo ideal, y mostrar cómo el programa de cribado aporta al objetivo.
- Identificar y analizar la evidencia de que la incorporación al cribado mejora significativamente los desenlaces.
- Identificar y analizar la evidencia que respalda que el programa de cribado funcionará en el escenario particular del tomador de decisión.
- Identificar y comparar los beneficios versus riesgos potenciales del programa de cribado.
- Establecer qué evidencia es suficiente para una decisión de política de salud.
- Establecer qué otras consideraciones son relevantes para la decisión de política de salud.

Anexo 2.

Lista de contactos, instituciones correspondientes y síntesis de su respuesta.

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA -----

Boston Children's Hospital	<p>Dr. Luiggi Notarangelo – Jeffrey Modell Chair of Pediatric Immunology Research</p> <p>Respuesta: "We do not have "institutional guidelines", but I would be happy to share with you my expertise and help you develop such guidelines! Gigi."</p>
Children's Hospital of Philadelphia	<p>Dr. Kathleen Sullivan – Chief, Division of Allergy and Immunology</p> <p>Respuesta: "I am always happy to help you. Our current work flow is for symptomatic SCIDs to be transplanted within 2 weeks of presentation. For those picked up by newborn screen, we transplant them by three months. If there is a way to keep them free of infection (no siblings at home) we wait a bit for genetic testing. If it does not seem very likely that they can wait, then we hospitalize them and set them up right away but it is usually a bit more than two weeks for the NBS kids. We do not have a document. That is just what we have worked out."</p>
Children's Hospital of Seattle	<p>Dr. Troy R. Torgerson – Associate Professor, co-director of the Immunodeficiency Molecular Diagnostics Laboratory</p> <p>No hubo respuesta.</p>
Texas Children's Hospital	<p>Dr. Jordan Scott Orange – Chief, Section of Immunology, Allergy and Rheumatology & Director, Texas Children's Hospital Center for Human Immunobiology</p> <p>Respuesta: "We would be delighted to share our institutional expertise in HSCT. As "sister programs" it is something we are only further motivated to do. I am copying our Clinic Chief, Celine Hanson MD, who can potential provide you with some documents - or at least connect you with our other transplant partners. I look forward to increasing collaboration."</p>
National Institute of Allergy and Infectious Diseases	<p>Dr. Steven M. Holland Chief, Laboratory of Clinical Infectious Diseases & Chief, Immunopathogenesis Section</p> <p>No hubo respuesta.</p>

National Institutes of Health

Dr. Joao Bosco Oliveira Head, Human Disorders of Lymphocyte Homeostasis Unit Assistant Director, Immunology Service, DLM
No hubo respuesta.

University of California San Francisco Benioff Children's Hospital

Dr. Jennifer Puck Director of UCSF Benioff Children's Hospital Pediatric Immunology Center
No hubo respuesta.

Louisiana State University School of Medicine - Children's Hospital

Dr. Ricardo Sorensen Professor of Pediatrics, Head, Department of Pediatrics
No hubo respuesta.

David Geffen School of Medicine at UCLA Los Angeles, California

Dr. E. Richard Stiehm Professor of Pediatrics, David Geffen School of Medicine at UCLA Mattel Children's Hospital at UCLA - UCLA Center for Health Sciences
Respuesta: "Attached is an uptodate piece (draft unedited only) that covers much of what you want. I suggest you use the early warnings of immunodeficiency, the initial laboratory tests and early management." (Anexo 9)

CANADA -----

The Hospital for Sick Children

Dr. Chaim Roifman – Division Head, Immunology & Allergy
Respuesta: "Thank you for offering this collaboration. Management of SCID keeps on changing constantly mainly because of budgetary constraints here too. Our old written guidelines no longer apply. I will be happy to help if you establish a panel of experts to come up with recommendations."

ITALIA -----

Istituto Tecnologie Biomediche, Consiglio Nazionale delle Ricerche, San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy

Dr. Anna Villa Jefe de la Unidad de Terapia Génica para WASP/Omenn
No hubo respuesta.

INGLATERRA -----

Centre for Immunodeficiency, Molecular Immunology Unit, UCL Institute of Child Health Department of Clinical Immunology, Great Ormond Street Hospital NHS Foundation Trust

Dr. Bobby Gaspar - Head, Molecular Immunology Unit

No hubo respuesta.

FRANCIA -----

The Rockefeller University and Howard Hughes Medical Institute; Paris Descartes University; INSERM, Necker Hospital for Sick Children.

Dr. Jean-Laurent Casanova - Investigator, Howard Hughes Medical Institute / Head, St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases

Respuesta: "Hi and many thanks for your trust. I don't see SCID patients in New York. They are seen by Rick O'Reilly at MSKCC. You may contact him. Alternatively, and perhaps more effectively you may contact Gigi Notarangelo in Boston. In Paris, I don't see SCID patients either. They are seen by Alain Fischer, whom you may contact too. They would all have protocols for you I'm sure. If not, please get back to me and I'll try to help find other solutions. All the very best"

SUECIA -----

The Queen Silvia Children's Hospital

Dr. Anders Fasth - Proffesor, Department of Pediatrics, University of Gothenburg, Sahlgrenska akademin, The Sahlgrenska Academy, Institute of clinical sciences.

Respuesta: "Of course, I am happy to collaborate. I will look into what we have. We have produced printed guidelines for PID diagnosis, investigations, treatment and follow-up. And we also have guidelines for the care at time of transplantation and follow-up. I am not quite sure from your mail if is the time from diagnosis to transplantation that is the problem because of waiting list or it is the transplantation procedure itself or both that you want guidelines for."

ALEMANIA -----

Ludwig-Maximilians-Universität München

Dr. Christoph Klein - Principal Investigator Lab Christoph Klein & Professor and Chair, Department of Pediatrics, University of Munich

Respuesta: "Thanks for your message! we would be happy to assist you so that Mexican PID children can get early access to curative therapies. Unlike in several other countries, in Germany there is no national neonatal screening program in place, this will hopefully change in the very near future. we are working on standard care guidelines ourselves at this time, please

give us a few more weeks so we can share a preliminary version with you.”

ARGENTINA -----

Hospital Nacional de Pediatría S.A.M.I.C “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”

Dr. Matías Oleastro - Jefe de Clínica Médica en Inmunología

Respuesta: “Por favor contás con toda mi colaboración para ello. Me parece una gran tarea y de suma necesidad.

Vos medirás en que forma y manera precisa puedo ayudar. Por lo pronto te cuento que nosotros también estamos trabajando en cosas parecidas, por ahora nada institucionalizado pero si Guías realizadas por mi y tenemos en consideración en mi servicio, tanto a lo diagnóstico como a los cuidados y tratatamientos. Justamente estoy trabajando en ello para actualizarlas. Si querés te voy contando de ello y vamos interactuando con lo de Uds a fin de tener un ida y vuelta mas enriquecedor para ambos, que te parece?

Nuestros campos de trabajo son:

1. Pautas y metodología diagnóstica de la Inmunodeficiencia.
2. Cuidados generales y tratamientos de sostén.
3. Indicaciones de TCHP, Guías de programación de los mismos.
4. Indicaciones para Terapia génica

Bueno, a trabajar entonces para darle a ello una forma completa y actualizada que pueda luego servir a otros centros latinoamericanos que se inicien en este tipo de programas.

Un abrazo enorme”

Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutierrez””

Dra. Liliana Bezrodnik - Jefe de Grupo de Trabajo de Inmunología

No hubo respuesta.

BRASIL -----

Instituto de Ciencias Biomédicas – Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Antonio Condino Neto Profesor Titular
Laboratorio de Inmunología Humana

No hubo respuesta.

Instituto de Medicina – Recife, Brasil

Dr. Joao Bosco Oliveira Director de
Investigación del Instituto de Medicina Integral

No hubo respuesta.

COLOMBIA -----

Grupo de Inmunodeficiencias Primarias (IDP) de la Sede de Investigación Universitaria -SIU-,
Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina de la Universidad de
Antioquia.

Dr. José Luis Franco
No hubo respuesta.

Director

Anexo 3.

Panel de expertos de Alergia e Inmunología Clínica:

Dr. Renato Berrón	Ciudad de México, México
Dr. Francisco Javier Espinosa Rosales	Ciudad de México, México
Dra. Sara Elva Espinosa Padilla	Ciudad de México, México
Dr. Marco Antonio Yamazaki Nakashimada	Ciudad de México, México
Dra. Edith González Serrano	Ciudad de México, México
Dra. Lizbeth Blancas Galicia	Ciudad de México, México
Dr. Saúl Lugo Reyes	Ciudad de México, México
Dr. Francisco Rivas Larrauri	Ciudad de México, México
Dr. Alonso Gutiérrez Hernández	Ciudad de México, México
Dr. Aristóteles Álvarez	Aguascalientes, México
Dra. Aide Tamara Staines Boone	Monterrey, Nuevo León, México
Dr. Federico Saracho Weber	Chihuahua, México
Dra. Beatriz Llamas	Morelos, Cuernavaca, México
Dr. Héctor Gómez Tello	Puebla, Puebla, México
Dr. Carlos Torres Lozano	Guadalajara, Jalisco, México
Dra. María de la Luz García Cruz	Ciudad de México, México
Dr. Victor Hernández Bautista	Ciudad de México, México
Dra. Nideshda Ramírez	Ciudad de México, México
Dr. Arturo Borzutzky	
Dr. Ricardo Sorensen	California, EUA
Dr. Antonio Condino Neto	Río de Janeiro, Brasil
Dr. Juan Aldave Becerra	Lima, Perú
Dr. Matías Oleastro	Buenos Aires, Argentina
Dr. Oscar Porras	Medellín, Colombia
Dra. Alejandra King	Santiago de Chile, Chile
Dra. Anete S Grumach	Sao Paulo, Brasil
Dra. Beatriz Carvalho	Sao Paulo, Brasil
Dra. Cecilia Poli	
Dra. Diana Cabanillas	La Plata, Argentina
Dra. Gabriela Ivankovich	Costa Rica
Dra. Juliana Fernández	
Dra. Juliana Lessa	
Dra. Liliana Bezdrodnik	Buenos Aires, Argentina
Dra. Lorena Regairaz	Buenos Aires, Argentina

Panel de expertos de Infectología Clínica

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa	Ciudad de México
Dr. Francisco Javier Otero Mendoza	Ciudad de México
Dr. Agustín De Colza Ranero	Ciudad de México
Dra. Virginia Díaz Jiménez	Ciudad de México
Dr. Jorge García Campos	Monterrey, Nuevo León

Anexo 4.

Carta de invitación

Estimado Dr.

Puesto:

Siempre un placer saludarle. Queremos compartir con usted un escenario que estamos empezando a vivir en México, y una solución que estamos trabajando y en donde usted puede ser un importante colaborador.

Con las constantes campañas de difusión y concientización sobre las inmunodeficiencias primarias que hemos realizado en los últimos años, hemos empezado a recibir más pacientes con sospecha y diagnóstico de SCID en nuestro hospital (Instituto Nacional de Pediatría - INP). En México, aún no tenemos implementado el cribado poblacional al nacimiento para SCID (TRECcs), lo que en su momento incrementará considerablemente el número de casos.

Aunque en el INP tenemos una de las mejores unidades de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (UTCPH) del país, nuestras circunstancias socio-culturales y de infraestructura hacen un reto llevarlo a cabo de manera oportuna. Por lo que los pacientes con SCID que cada vez se diagnostican más temprano, se están convirtiendo en retos clínico-asistenciales difíciles de mantener.

En nuestra institución no contamos con un documento de referencia (i.e. guía de práctica clínica, manual operativo, o protocolo institucional) que establezca los estándares de atención del paciente con diagnóstico de SCID. Por lo que las medidas diagnósticas y terapéuticas que se llevan a cabo desde el diagnóstico de SCID y hasta el momento que se ingresa a la unidad de trasplante son dependientes de la pericia, experiencia y conocimientos del clínico que atiende al paciente.

Por este escenario y los retos que están aún por venir (al implementar el programa de cribado poblacional neonatal), tenemos el objetivo de desarrollar un Consenso Latinoamericano para el Tratamiento de Inmunodeficiencia Combinada Grave, en un primer capítulo con énfasis en aquellas intervenciones diagnósticas y terapéuticas que se deben llevar a cabo desde el momento del diagnóstico de SCID y hasta antes de su ingreso a la UTCPH (i.e. “el tratamiento de soporte”).

Su colaboración consiste específicamente en compartir el documento (en caso de que exista) en el cual están establecidas las medidas diagnósticas y terapéuticas que se llevan a cabo como estándar en su institución para la atención de estos pacientes. Junto con su documento, estaremos recolectando otros más de otras instituciones en el mundo, y llevaremos a cabo un Panel de Expertos (método Delphi modificado) para consensar el documento final.

Espero esta invitación no le resulte molesta. Y estaré más que agradecido por su colaboración.

Gracias por su atención y tiempo, ambas invaluable.

Respetuosamente,

Comité organizador – Consenso Latinoamericano para el Tratamiento de SCID

Anexo 5.

CURRICULUM VITAE

EXPERTOS DEL “CONSENSO MEXICANO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE – CAPÍTULO 1: TRATAMIENTO DE SOPORTE”

Nombre:

I. FORMACIÓN ACADÉMICA Y EXPERIENCIA CLÍNICA

Especialidad:

Adscripción actual:

Experiencia clínica en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con inmunodeficiencias mayor de 5 años (Sí/No):

II. EXCELENCIA CIENTÍFICA Y/O TÉCNICA

Pertenece al Sistema Nacional de Investigadores (Sí/No):

Pertenece a algún sistema institucional de investigadores (Sí/No):

III. EXPERIENCIA Y RECONOCIMIENTO NACIONAL-INTERNACIONAL

Número de publicaciones científicas en revistas indizadas y con difusión internacional:

Número de ponencias en congresos nacionales y/o internacionales con temas afines al campo de las inmunodeficiencias:

Autoría de capítulos o libros referentes al campo de inmunodeficiencias (SÍ/NO-NÚMERO):

Miembro de LASID (Sí/No):

Miembro de ESID (Sí/No):

Miembro de CIS (Sí/No):

- **Asistencia a congresos o reuniones académicas nacionales e internacionales relacionadas con el campo de la inmunología y/o las inmunodeficiencias en los últimos 2 años:**

Comité organizador – Consenso Latinoamericano para el Tratamiento de SCID

Anexo 6.

Primera ronda. Consenso Latinoamericano para el Tratamiento de Soporte de SCID - Primera Ronda

Esta colaboración pretende establecer un estándar de atención, describiendo todas aquellas intervenciones diagnósticas y terapéuticas, que deban llevarse a cabo en un paciente con sospecha y/o diagnóstico de Inmunodeficiencia Combinada Grave (SCID). Específicamente aquellas acciones que se deben realizar desde la sospecha y hasta el momento previo al procedimiento de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), con la intención de optimizar el estado de salud, pronóstico y sobrevida de los pacientes con SCID.

En esta primera ronda, hemos reunido las intervenciones diagnósticas y terapéuticas que se llevan a cabo en distintos centros de referencia para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con SCID de diversas partes del mundo y que han compartido con nosotros, como una colaboración científica para lograr nuestro objetivo. El comité organizador ha agregado algunas medidas que pueden aplicar a condiciones propias de nuestro medio (México y Latinoamérica). Todas estas intervenciones se les presentan para su juicio y análisis.

Esta ronda constituye la más larga y laboriosa, y tiene el objetivo de depurar las intervenciones menos apropiadas, y de recabar aquellas nuevas intervenciones, no descritas aquí, que sean valiosas, para que en rondas subsecuentes se logre un consenso.

Es muy importante que conteste claramente si esta o no de acuerdo con dicha intervención. Usted es libre de agregar comentarios o consideraciones a cada intervención, trate de ser claro, conciso y proporcionar la evidencia de sus comentarios (i.e. experiencia personal o citas bibliográficas específicas y completas).

Recuerde que todas las intervenciones aquí mencionadas hacen referencia a pacientes con diagnóstico sospechado o confirmado de SCID.

De antemano gracias por su tiempo y participación.

*Required

Escriba su nombre completo y especialidad. *

Los participantes se mantendrán en anonimato hasta el final del proceso, con fines de evitar sesgo de acarreo o por conflicto de intereses.

1. Métodos de aislamiento y protección para disminuir transmisión de enfermedades infecto-contagiosas.

1.1 Todos los pacientes deben hospitalizarse en el momento del diagnóstico o sospecha diagnóstica de SCID. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

1.2 Todos los pacientes que se hospitalicen, se deberán internar en habitaciones aisladas. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

1.3 Todos los pacientes deben mantenerse en condiciones de aislamiento protector estricto (habitaciones de un solo paciente, con presión positiva y filtros de aire de alta eficiencia <HEPA>, restricción de visitas, uso de guantes, cubre-bocas, gorro, botas, aseo de manos con técnica de tres tiempos con clorhexidina al 4% iodopovidona o equivalente, dieta estéril). *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

1.4 Si en el hospital de referencia para el tratamiento de SCID no hay disponibilidad de un cuarto aislado se deberá transferir al paciente a un hospital con dicha disponibilidad mientras se dispone de espacio en el hospital de referencia. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

1.5 Si el paciente está en buenas condiciones generales (asintomático) podrá cuidarse en casa bajo las siguientes condiciones domiciliarias: *

Seleccione aquellas condiciones que considera indispensables.

1.51 La casa donde se cuide al niño deberá tener agua, luz, drenaje y algún medio de comunicación (teléfono, celular).

1.52 No se deberá exponer a otros niños.

1.53 Limitar el cuidado del paciente a 1 ó 2 familiares.

1.54 Restricción estricta de visitas.

1.55 No exposición a animales de ningún tipo.

1.56 Lavado de manos, uso de alcohol, clorhexidina o similar por parte de los cuidadores.

1.57 Restricción de exposición a familiares enfermos.

1.58 Padres y/o cuidador confiables y previamente capacitados en el diagnóstico y cuidado del paciente.

1.59 No vacunar con agentes vivos (varicela, rotavirus, fiebre amarilla, polio oral, rubéola, parotiditis, cólera, tifoidea oral) a familiares cuidadores.

1.60 Uso de cubre-bocas por los cuidadores del paciente.

Other:

1.6 Si el paciente tiene herman@s en casa se deberá considerar como un criterio para hospitalizar. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

1.7 A la entrada del cuarto del paciente con SCID debe haber notificaciones visibles de las medidas preventivas y de cuidado general a realizar por el personal de salud y afines antes de entrar a dicha habitación. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

1.8 Todas las personas (cuidadores, estudiantes, personal de enfermería, personal médico, personal de limpieza) que entren a la habitación del paciente deben utilizar: *

Seleccione aquellas opciones que considere indispensables.

1.81 Cubre-bocas.

1.82 Bata exclusiva para esa habitación.

1.83 Gorro.

1.84 Botas.

1.85 Aseo de manos con técnica de 3 tiempos (aseo quirúrgico).

Other:

1.9 Se debe restringir la entrada de personas en la medida de lo posible a la habitación. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

1.10 Se debe evitar el contacto con cualquier persona con síntomas de cualquier proceso infeccioso, incluyendo síntomas leves (i.e. gripa, catarro, tos, diarrea, etc.). *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

1.11 Se debe evitar el contacto con otros niños para evitar contagio de enfermedades infecciosas. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

1.12 En caso de que el paciente requiera de algún estudio que no pueda realizarse en su habitación (i.e. estudios de imagen), el paciente deberá ser atendido en el área respectiva sin esperar y sin estar en contacto con otros pacientes. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

1.13 Se debe dar capacitación especial a todo el personal médico y de enfermería que participa en el cuidado de estos pacientes. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

1.14 Si usted tiene alguna otra sugerencia o recomendación a efectuar en este rubro favor de hacerlo. *

De ser posible proporcione el razonamiento y/o el respaldo bibliográfico.

2. Profilaxis antimicrobiana.

2.1 Se debe administrar profilaxis vs bacterias y *P. jirovecci* con trimetoprim/sulfametoxazol. *

Seleccione el esquema que usted considere más apropiado.

2.11 TMP/SMX a 5mg/kg/día (en base a TMP) todos los días

2.12 TMP/SMX a 5mg/kg/día (en base a TMP) tres días a la semana (e.g. L-M-V)

2.13 TMP/SMX a 150mg/m²/día (en base a TMP) todos los días.

2.14 TMP/SMX a 150mg/m²/día (en base a TMP) tres días a la semana (e.g. L-M-V)

Other:

2.2 La profilaxis con TMP/SMX podrá iniciarse a partir de las 2 semanas de vida, siempre y cuando la concentración de bilirrubinas sea normal. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

2.3 Se debe administrar profilaxis contra infecciones por hongos con itraconazol (10mg/kg/día) todos los días o fluconazol (impregnación 6-12mg/kg/do, seguida de 3-6 mg/kg/día) todos los días a todos los pacientes. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

2.4 Se debe administrar profilaxis antiviral con aciclovir 200mg/6-8 horas vía oral todos los días a todos los pacientes hasta recibir tratamiento curativo. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

2.5 Se debe administrar profilaxis antiviral con valganciclovir (5mg/kg/día una vez al día) todos los días a todos los pacientes hasta recibir tratamiento curativo. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

2.6 Se deberá suspender el seno materno hasta tener certeza del estado materno con respecto a infección por CMV. El seno materno estará contraindicado en toda madre que pueda transmitir CMV. (Si no es posible realizar estos exámenes de una manera oportuna, se preferirá suspender seno materno y proporcionar alimentación con fórmula láctea). *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

2.7 Se deberá administrar pavilizumab 15mg/kg en dosis mensuales por 5 meses iniciando en temporada de infecciones por virus sincicial respiratorio. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

3. Tratamiento antifímico

3.1 Para los pacientes que hayan sido vacunados con BCG (independientemente de sintomatología) deberán recibir tratamiento con: *

Seleccione el esquema más apropiado de acuerdo a su criterio.

3.11 Isoniacida, rifampicina, etambutol, claritromicina.

3.12 Isoniacida y rifampicina.

3.13 Isoniacida en monoterapia.

3.14 No deberán recibir tratamiento si no tienen síntomas.

Other:

3.2 Se debe evitar el uso de pirazinamida como parte del tratamiento antifímico de aquellos pacientes que han recibido vacuna BCG (*Mycobacterium bovis*) debido a resistencia intrínseca del microorganismo. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

4. Tratamiento con inmunoglobulina humana intravenosa (IGIV) y/o subcutánea (IGSC)

4.1 Se debe iniciar inmediatamente tratamiento sustitutivo con IGIV en todos los pacientes. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

4.2 La primer dosis de inmunoglobulina deberá administrarse por vía endovenosa siempre. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

4.3 La primer dosis de IGIV deberá ser mínimo de 1gr/kg/do. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

4.4 La dosis de IGIV sustitutiva mínima deberá ser de 400 a 600mg/kg/do cada 3 a 4 semanas. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

4.5 La dosis de IGSC sustitutiva mínima es de 100-200mg/kg/do cada 1 a 2 semanas. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

4.6 Se deben administrar dosis adicionales de inmunoglobulina humana durante procesos infecciosos activos. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

4.7 ¿Con qué frecuencia se deberá cuantificar la concentración de IgG con la finalidad de modificar dosis de tratamiento? *

Seleccione la opción que considere más apropiada.

4.71 Justo antes de cada infusión, hasta mantener niveles superiores a 600mg/dL en al menos 2 determinaciones continuas.

4.72 Cada 6 meses.

4.73 Se deberá individualizar y sólo si hay indicadores clínicos que hagan pensar en insuficiencia de dosis.

Other:

5. Aplicación de inmunizaciones.

5.1 La aplicación de vacunas derivadas de microorganismos vivos atenuados (i.e. BCG, rotavirus, varicela, sarampión, rubéola, parotiditis, fiebre amarilla, fiebre tifoidea, cólera, polio oral, influenza intra-nasal) esta contraindicada. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

5.2 Se debe aplicar la vacuna de influenza de manera normal en todos los pacientes. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

5.3 Se debe evitar la aplicación de cualquier vacuna en todos los pacientes. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

5.4 La aplicación de vacunas derivadas de microorganismos vivos atenuados (i.e. BCG, rotavirus, varicela, sarampión, rubéola, parotiditis, fiebre amarilla, fiebre tifoidea, cólera, polio oral, influenza intra-nasal) esta contraindicada en los familiares cercanos de los pacientes. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

5.5 Se debe asegurar la aplicación de todas las vacunas que no sean de microorganismos vivos atenuados en los familiares cercanos de los pacientes. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

5.6 Se debe evitar la aplicación de vacunas derivadas de microorganismos vivos atenuados (i.e. BCG, rotavirus, varicela, rubéola, sarampión, parotiditis, fiebre amarilla, fiebre tifoidea, cólera, polio oral, influenza intra-nasal) en el personal médico y paramédico que atiende a estos pacientes. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

5.7 Se debe aplicar la vacuna de influenza anualmente en todos los familiares cercanos, el personal médico y paramédico que tiene contacto con pacientes con SCID. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

6. Aspectos dietéticos y nutricionales.

6.1 En caso de suspender seno materno, la alimentación deberá proporcionarse con fórmula preparada en condiciones estériles. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

6.2 Todos los pacientes deberán ser evaluados por Gastroenterología y Nutrición para establecer un plan nutricional intensivo (considerando incluso nutrición parenteral total, mixta o nutrición mediante sonda orogástrica / nasogástrica). *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

6.3 La fórmula ideal a administrar obedecerá condiciones clínicas. (iniciando con fórmula de acuerdo a edad, y sólo en caso de síntomas específicos se seleccionará alguna fórmula especializada). *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

6.4 La fórmula ideal a administrar en todos los casos deberá ser una fórmula especial (i.e. composición a base de péptidos o aminoácidos = extensamente hidrolizada, semielemental, elemental). *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

6.5 Deberá evaluarse la somatometría (peso, talla, perímetro cefálico) semanalmente en todos los pacientes. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

6.6 La dieta de los pacientes ablactados debe ser baja en bacterias y/o estéril. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

7. Tratamiento antimicrobiano.

7.1 Ante la sospecha de un proceso infeccioso, se deberá iniciar tratamiento antimicrobiano empírico de amplio espectro (cubriendo bacterias Gram positivas, Gram negativas, micobacterias, hongos y virus) en todos los pacientes. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

7.2 ¿Qué antimicrobianos considera apropiados en el tratamiento empírico inicial de un proceso infeccioso sospechado en pacientes con SCID? *

Seleccione aquellos de acuerdo a su criterio.

7.21 Antibacterianos con cobertura para Gram (+) y Gram (-) (e.g. cefalosporina de 3er generación)

7.22 Ganciclovir.

7.23 Antifúngico a dosis terapéuticas (fluconazol, voriconazol, posaconazol o anfotericina B, o caspofungina).

7.24 Incrementar dosis de TMP/SMX a dosis terapéutica.

7.25 Antifímicos (2 a 4 medicamentos).

Other:

7.3 En los pacientes con un proceso infeccioso sospechado se deberá buscar exhaustivamente el foco infeccioso y microorganismo responsable para dirigir el tratamiento. *

Seleccione aquellos exámenes complementarios que se deberán realizar inicialmente.

7.31 Biometría hemática completa con diferencial.

7.32 Hemocultivos (min 2) para bacterias, hongos y micobacterias

7.33 Urocultivo para bacterias, hongos y micobacterias.

7.34 Coprocultivo.

7.35 Búsqueda de coccidias y parásitos (incluyendo isospora spp / coccidioides spp).

7.36 Búsqueda de formas micóticas en orina.

7.37 Búsqueda de formas micóticas en lesiones de uñas, boca, piel.

7.38 Carga viral para CMV.

7.39 Carga viral para EBV.

7.40 PCR para micobacterias.

7.41 Cuantiferon.

7.42 Antígeno de Candida.

7.43 Antígeno de Aspergillus.

7.44 Búsquedas de BAAR en jugo gástrico.

7.45 Búsquedas de BAAR en orina.

7.46 Radiografía de tórax.

7.47 Tomografía computada de tórax con contraste y ventana pulmonar.

7.48 Ultrasonido de abdominal (búsqueda de fungomas, abscesos, colecciones, etc.).

7.49 Broncoscopía y toma de lavado bronquioalveolar.

Other:

7.4 Cuando se tenga información de algún microorganismo involucrado se deberá ajustar la cobertura antimicrobiana, sin suspender profilaxis habitual. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

7.5 El tratamiento empírico con ganciclovir se suspenderá una vez que se cuente con carga viral negativa para CMV. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

7.6 Si se corrobora infección por CMV (i.e. carga viral positiva), el tratamiento deberá continuarse por 14 días después de resuelta la sintomatología y con resultado negativo de carga viral de CMV por PCR. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

8. Uso de hemoderivados.

8.1 Todos los hemoderivados deben ser negativos a serología para CMV, desleucocitados e irradiados para eliminar riesgo de enfermedad injerto vs hospedero e infección por CMV. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

8.2 Se debe limitar el uso de hemoderivados a situaciones que pongan en riesgo la vida de estos pacientes. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

9. Pruebas rutinarias de laboratorio.

9.1 Seleccione aquellos laboratorios que se deberán solicitar en TODOS los pacientes al momento de que se clasifica al paciente como SCID o probable SCID. *

9.11 Inmunoglobulinas completas (IgG, IgA, IgE, IgM)

9.12 Subpoblaciones de linfocitos (CD3, CD4, CD8, CD16/56, CD19)

9.13 Subpoblaciones de linfocitos T (CD3CD45RA, CD3CD45RO)

9.14 Estudios de radiosensibilidad en todos los pacientes con microcefalia.

9.15 Estudios de radiosensibilidad en todo los pacientes con inmunofenotipo T-B-

9.16 Estudios para determinar injerto materno o por transfusión previa (CD3CD45RA, CD3D45RO / cariotipo / determinación de quimerismo por HLA)

9.17 Estudios de linfoproliferación con diferentes estímulos (PMA, PHA, anti-CD3/CD28)

9.18 Determinar las concentraciones de TRECs

9.19 Buscar micobacterias en todos los pacientes que hayan recibido vacuna BCG (búsqueda de BAAR, PCR en líquidos correspondientes, tinciones en biopsias realizadas).

9.20 Carga viral para CMV y EBV.

9.21 Biopsiar toda lesión evidente en piel (además microscopía de luz, solicitar tinciones para hongos y micobacterias, enviar a cultivo bacterias, hongos, micobacterias).

9.22 Tinción KOH en toda lesión en piel, mucosas y anexos.

9.23 Marcadores serológicos de respuesta inflamatoria (i.e. VSG, PCR, procalcitonina)

9.24 Evaluación de función multiorgánica (i.e. Biometría hemática completa con diferencial, TGO, TGP, DHL, GGT, FA, Albúmina, Globulinas, BT, BD, BI, BUN, Cr, Glucosa, Ácido úrico, Na, K, Cl, Ca, P, Mg, Examen general de orina)

Other:

10. Estudios de imagen.

10.1 Realizar radiografía de tórax en todos los pacientes (evaluar parénquima, infiltrados, cambios óseos y presencia o no de sombra tímica). *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

10.2 Realizar ultrasonido de tórax. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

10.3 Realizar tomografía de alta resolución pulmonar en todos los pacientes que presentan o han presentado síntomas respiratorios para determinar la presencia y/o extensión de daño pulmonar. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

10.4 Los estudios de gabinete que involucren radiación ionizante deberán ser minimizados en los pacientes con inmunofenotipo T-B- (a menos que se haya descartado radiosensibilidad). *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

11. Valoraciones protocolarias.

11.1 Se solicitará valoración por servicio de Inmunología. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

11.2 Se solicitará valoración de la Unidad de Trasplantes de Células Progenitoras Hematopoyéticas. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

11.3 Se solicitará valoración por servicio de Infectología. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

11.4 Se solicitará valoración por servicio de Gastroenterología y Nutrición. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

11.5 Se solicitará valoración por servicio de Genética. *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

11.6 Se solicitará valoración por Psicología (para los padres). *

Escriba si está de acuerdo o no y si tiene algún comentario particular.

11.7 Escriba si considera relevante la valoración por algún otro servicio. *

Escriba el nombre de la especialidad.

12. Otras intervenciones.

Hemos reunido aquellas intervenciones que realizan en otros centros, y algunas que aplican a nuestro medio (México y Latinoamérica).

Sin embargo en esta primer ronda se podrán incorporar nuevas intervenciones diagnósticas y/o terapéuticas que los expertos (usted) consideren prudentes. Trate de exponer una intervención clara, y otorgue argumentación y/o razonamiento de la misma. (ya sea una referencia bibliográfica o si es producto de su experiencia).

12.1 ¿Qué otras intervenciones diferentes a las mencionadas en la lista (diagnósticas y/o terapéuticas) realiza usted en sus pacientes con SCID? Y ¿por qué las realiza? *

Escriba a texto libre.

12.2 ¿Cuántos pacientes con SCID ha tenido oportunidad de diagnosticar y/o tratar? *

Escriba a texto libre.

Algún comentario que quiera proporcionar a los organizadores. *

¿Puede recomendar a algún colega que usted considere experto en el campo y deba llenar este cuestionario? *

Escriba el nombre de su(s) colega(s), su(s) correo(s) electrónico(s) y su(s) especialidad(es). Es probable que ya esté participando en esta ronda; de lo contrario se le invitará a participar.

Anexo 7.

Segunda Ronda - Consenso Latinoamericano para el Tratamiento de Soporte de SCID

Antes que nada, agradecerles su invaluable colaboración, misma que formará parte de este esfuerzo, que pretende mejorar la calidad de vida, y disminuir la morbilidad-mortalidad de nuestros pacientes con SCID.

En esta segunda etapa, iniciamos compartiéndoles el análisis y resultados de la primera ronda:

Se invitaron a 41 expertos de 7 países a participar. Contestaron 30 expertos (73%), de 6 países quienes además sugirieron a otros 12 expertos, a quienes se les invitó a participar, y de los cuales contestaron 4 (33%). El cuestionario fue leído y contestado en su totalidad por 34 expertos de 6 países.

Se consideró una intervención como consensuada cuando hubo una tasa de acuerdo con coeficiente kappa ≥ 0.75 .

Iniciando con la frase "CONSENSUADO + coeficiente Kappa", "NO CONSENSUADO + coeficiente Kappa" o bien "NUEVA INTERVENCIÓN", se enlistan las diferentes intervenciones.

En el caso de las NO CONSENSUADAS y de las NUEVAS INTERVENCIONES propuestas, le pedimos seleccione la opción que corresponda.

En Latinoamérica en general compartimos en mayor o menor grado carencias de infraestructura – lo que en su momento se redactará para aquellas intervenciones poco factibles; sin embargo le pedimos realice su juicio en base a la idoneidad de la intervención y no a su factibilidad, en el estricto sentido de que no se le quite mérito a una intervención valiosa.

Esto pretende tener un documento que nos permita tomar decisiones en cualquier escenario (con recursos y sin ellos) (e.g. “de acuerdo al consenso deberíamos hospitalizar al paciente en un cuarto con aislamiento protector” independientemente de su disponibilidad).

EL CUESTIONARIO DEBE SER LLENADO EN UN SÓLO EVENTO - NO SE PUEDE GUARDAR.

De antemano gracias por su tiempo y participación.

Atte:

Comité organizador.

* Required

Escriba su nombre completo y especialidad. *

Los participantes se mantendrán en anonimato hasta el final del proceso, con fines de evitar sesgo de acarreo o por conflicto de intereses.

1. Métodos de aislamiento y protección para disminuir transmisión de enfermedades infecto-contagiosas.

1.1 NO CONSENSUADA (KAPPA 0.51) - Todos los pacientes deben hospitalizarse en el momento del diagnóstico o sospecha diagnóstica de SCID. *

Seleccione su decisión.

De acuerdo

En desacuerdo

1.2 CONSENSUADA (KAPPA 0.94) Todos los pacientes que se hospitalicen, se deberán internar en habitaciones aisladas.

Ok

1.3 CONSENSUADA (KAPPA 0.89) Todos los pacientes deben mantenerse en condiciones de aislamiento protector estricto (habitaciones de un solo paciente, con presión positiva y filtros de aire de alta eficiencia <HEPA>, restricción de visitas, uso de guantes, cubre-bocas, gorro, botas, aseo de manos con técnica de tres tiempos con clorhexidina al 4% iodopovidona o equivalente, dieta estéril).

Ok

1.4 NO CONSENSUADA (KAPPA 0.58) Si en el hospital de referencia para el tratamiento de SCID no hay disponibilidad de un cuarto aislado se deberá transferir al paciente a un hospital con dicha disponibilidad mientras se dispone de espacio en el hospital de referencia. *

Seleccione su decisión.

De acuerdo

En desacuerdo

1.5 Si el paciente está en buenas condiciones generales (asintomático) podrá cuidarse en casa bajo las siguientes condiciones domiciliarias:

CONSENSUADAS (KAPPA 0.83 a 0.94) La casa donde se cuide al niño deberá tener agua, luz, drenaje y algún medio de comunicación (teléfono, celular). / Limitar el cuidado del paciente a 1 ó 2 familiares / Restricción estricta de visitas. / No exposición a animales de ningún tipo. / Lavado de manos, uso de alcohol, clorhexidina o similar por parte de los cuidadores. / Restricción de exposición a familiares enfermos. / Padres y/o cuidador confiables y previamente capacitados en el diagnóstico y cuidado del paciente. / No vacunar con agentes vivos (varicela, rotavirus, fiebre amarilla, polio oral, rubéola, parotiditis, cólera, tifoidea oral) a familiares cuidadores.

Ok

1.51 NO CONSENSUADA (KAPPA 0.70) Si el paciente está en buenas condiciones generales (asintomático) podrá cuidarse en casa siempre y cuando no se exponga a otros niños. *

Seleccione su decisión.

De acuerdo

En desacuerdo

1.52 NO CONSENSUADA (KAPPA 0.70) Si el paciente está en buenas condiciones generales (asintomático) podrá cuidarse en casa siempre y cuando los padres o cuidadores usen cubre-bocas. *

Seleccione su decisión.

De acuerdo

En desacuerdo

1.53 NUEVA INTERVENCIÓN: Si el paciente está en buenas condiciones generales (asintomático) podrá cuidarse en casa, tomando en cuenta el tiempo de traslado de la casa al hospital. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo (menos de 30 minutos)

De acuerdo (menos de 60 minutos)

De acuerdo (menos de 90 minutos)

De acuerdo (menos de 120 minutos)

En desacuerdo (no es importante)

1.54 NUEVA INTERVENCIÓN: Si el paciente está en buenas condiciones generales (asintomático) podrá cuidarse en casa, siempre y cuando exista la posibilidad de visitas domiciliarias por un pediatra. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo (visitas por razón necesaria).

De acuerdo (visitas programadas al menos 1 vez por semana).

De acuerdo (visitas programadas al menos 1 vez cada 15 días).

De acuerdo (visitas programadas al menos 1 vez por mes).

En desacuerdo.

1.55 NUEVA INTERVENCIÓN: Si el paciente está en buenas condiciones generales (asintomático) podrá cuidarse en casa, siempre y cuando se limpien regularmente con alcohol las paredes de la habitación donde estará el paciente en su domicilio. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo (al menos 1 vez cada tercer día).

De acuerdo (al menos 1 vez por semana).

De acuerdo (al menos 1 vez cada 15 días).

De acuerdo (al menos 1 vez por mes).

En desacuerdo. (no es necesario)

1.56 NUEVA INTERVENCIÓN: Si el paciente está en buenas condiciones generales (asintomático) podrá cuidarse en casa, siempre y cuando no se exponga a ningún tipo de planta en su domicilio. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

1.57 NUEVA INTERVENCIÓN: Si el paciente está en buenas condiciones generales (asintomático) podrá cuidarse en casa, siempre y cuando cuente con agua potable. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

1.6 NO CONSENSUADA (KAPPA 0.56) Si el paciente tiene herman@s en casa se deberá considerar como un criterio para hospitalizar. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

1.7 CONSENSUADA (KAPPA 1) A la entrada del cuarto del paciente con SCID debe haber notificaciones visibles de las medidas preventivas y de cuidado general a realizar por el personal de salud y afines antes de entrar a dicha habitación.

Ok.

1.8 Todas las personas (cuidadores, estudiantes, personal de enfermería, personal médico, personal de limpieza) que entren a la habitación del paciente deben utilizar:

CONSENSUADAS (KAPPA 0.79 A 1.0): Cubre-bocas / Bata exclusiva para esa habitación.

Ok.

1.81 NO CONSENSUADA (0.55) Todas las personas (cuidadores, estudiantes, personal de enfermería, personal médico, personal de limpieza) que entren a la habitación del paciente deben utilizar gorro. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

1.82 NO CONSENSUADA (0.51) Todas las personas (cuidadores, estudiantes, personal de enfermería, personal médico, personal de limpieza) que entren a la habitación del paciente deben utilizar botas. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

1.83 NO CONSENSUADA (KAPPA 0.70) Todas las personas (cuidadores, estudiantes, personal de enfermería, personal médico, personal de limpieza) que entren a la habitación del paciente deben realizar aseo de manos con técnica de tres tiempos (aseo quirúrgico). *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

1.84 NUEVA INTERVENCIÓN Restringir el acceso de estudiantes (medicina, enfermería, nutrición, etc) a la habitación de pacientes con SCID (hospitales escuela). *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

1.85 NUEVA INTERVENCIÓN Utilizar material de limpieza desechable cada vez que se realice el aseo de la habitación de un paciente con SCID. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

1.86 NUEVA INTERVENCIÓN Evitar que la enfermera encargada del cuidado de los pacientes con SCID esté en contacto simultáneo con pacientes que padezcan padecimientos infecciosos. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

1.9 CONSENSUADA (KAPPA 1) Se debe restringir la entrada de personas en la medida de lo posible a la habitación.

Ok.

1.10 CONSENSUADA (KAPPA 1) Se debe evitar el contacto con cualquier persona con síntomas de cualquier proceso infeccioso, incluyendo síntomas leves (i.e. gripa, catarro, tos, diarrea, etc.).

Ok.

1.11 CONSENSUADA (KAPPA 0.94) Se debe evitar el contacto con otros niños para evitar contagio de enfermedades infecciosas.

Ok.

1.12 CONSENSUADA (KAPPA 0.94) En caso de que el paciente requiera de algún estudio que no pueda realizarse en su habitación (i.e. estudio de imagen), el paciente deberá ser atendido en el área respectiva sin esperar y sin estar en contacto con otros pacientes.

Ok.

1.13 CONSENSUADA (KAPPA 1) Se debe dar capacitación especial a todo el personal médico y de enfermería que participa en el cuidado de estos pacientes.

Ok.

1.14 NUEVA INTERVENCIÓN Asignar a personal de enfermería específico para la atención de los pacientes con SCID, tratando de disminuir al máximo posible la rotación de este personal para estos pacientes. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

1.15 NUEVA INTERVENCIÓN Corroborar el esquema de vacunación completo en todos los adultos que tienen contacto estrecho con pacientes con SCID. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

1.16 NUEVA INTERVENCIÓN En recién nacidos con sospecha de SCID, notificar en el expediente y en la cuna del paciente (letrero) que NO se debe aplicar vacuna BCG por ningún motivo. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

1.17 NUEVA INTERVENCIÓN Desinfectar los juguetes y aparatos electrónicos como teléfonos, tabletas, videojuegos, antes de que ingresen a la habitación de pacientes con SCID. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

1.18 NUEVA INTERVENCIÓN Asignar equipo médico (estetoscopio, baumanómetro, monitor, etc.) exclusivo para el uso de un paciente con SCID. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

2. Profilaxis antimicrobiana

2.1 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.41) Se debe administrar profilaxis vs bacterias y P. jiroveci con trimetoprim/sulfametoxazol. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

2.11 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.41) La dosis de TMP/SMX debe ser a 5mg/kg/día (en base a TMP) todos los días. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

2.12 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.41) La dosis de TMP/SMX debe ser a 5mg/kg/día (en base a TMP) tres días a la semana (e.g. L-M-V) *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

2.2 CONSENSUADO (KAPPA 0.78) La profilaxis con TMP/SMX podrá iniciarse a partir de las 2 semanas de vida, siempre y cuando la concentración de bilirrubinas sea normal.

Ok.

2.3 CONSENSUADO (KAPPA 0.89) Se debe administrar profilaxis contra infecciones por hongos con itraconazol (10mg/kg/día) todos los días o fluconazol (impregnación 6-12mg/kg/do, seguida de 3-6 mg/kg/día) todos los días a todos los pacientes.

Ok.

2.4 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.42) Se debe administrar profilaxis antiviral con aciclovir 200mg/6-8 horas vía oral todos los días a todos los pacientes hasta recibir tratamiento curativo. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

2.5 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.42) Se debe administrar profilaxis antiviral con valganciclovir (5mg/kg/día una vez al día) todos los días a todos los pacientes hasta recibir tratamiento curativo. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

2.6 CONSENSUADO (KAPPA 0.88) Se deberá suspender el seno materno hasta tener certeza del estado materno con respecto a infección por CMV. El seno materno estará contraindicado en toda madre que pueda transmitir CMV. (Si no es posible realizar estos exámenes de una manera oportuna, se preferirá suspender seno materno y proporcionar alimentación con fórmula láctea).

Ok.

2.7 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.54) Se deberá administrar pavilizumab 15mg/kg en dosis mensuales por 5 meses iniciando en temporada de infecciones por virus sincicial respiratorio. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

3. Tratamiento antifímico

3.1 NUEVA INTERVENCIÓN - Para los pacientes que hayan sido vacunados con BCG (independientemente de sintomatología) deberán recibir antifímicos. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

3.2 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.27) Para los pacientes que hayan sido vacunados con BCG (independientemente de sintomatología) deberán recibir el siguiente esquema de antifímicos: *

Seleccione sólo una opción.

Isoniacida, rifampicina, etambutol, claritromicina.

Isoniacida y rifampicina.

Isoniacida en monoterapia.

No deberán recibir tratamiento si no tienen síntomas.

3.21 NUEVA INTERVENCIÓN - Para los pacientes que hayan sido vacunados con BCG y que tengan datos de BCGitis deberán recibir el siguiente esquema de antifímicos: *

Seleccione sólo una opción.

Isoniacida, rifampicina, etambutol, claritromicina.

Isoniacida y rifampicina.

Isoniacida en monoterapia.

No deberán recibir tratamiento si no tienen síntomas.

3.22 NUEVA INTERVENCIÓN - Para los pacientes que hayan sido vacunados con BCG y que tengan datos de BCGosis deberán recibir el siguiente esquema de antifímicos: *

Seleccione sólo una opción.

Isoniacida, rifampicina, etambutol, claritromicina.

Isoniacida y rifampicina.

Isoniacida en monoterapia.

No deberán recibir tratamiento si no tienen síntomas.

3.3 CONSENSUADO (KAPPA 0.83) Se debe evitar el uso de pirazinamida como parte del tratamiento antifímico de aquellos pacientes que han recibido vacuna BCG (*Mycobacterium bovis*) debido a resistencia intrínseca del microorganismo.

Ok.

3.4 NUEVA INTERVENCIÓN Iniciar tratamiento con factor de transferencia además de la inmunoglobulina sustitutiva y los antibióticos profilácticos. *

Seleccione una sólo opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

4. Tratamiento con inmunoglobulina humana intravenosa (IGIV) y/o subcutánea (IGSC).

4.1 CONSENSUADO (KAPPA 1) Se debe iniciar inmediatamente tratamiento sustitutivo con IGIV en todos los pacientes.

Ok.

4.2 CONSENSUADO (KAPPA 0.89) La primer dosis de inmunoglobulina deberá administrarse por vía endovenosa siempre.

Ok.

4.3 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.48) La primera dosis de IGIV deberá ser mínimo de 1gr/kg/do. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

4.4 CONSENSUADO (KAPPA 1) La dosis de IGIV sustitutiva mínima deberá ser de 400 a 600mg/kg/do cada 3 a 4 semanas.

Ok.

4.5 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.64) La dosis de IGSC sustitutiva mínima es de 100--200mg/kg/do cada 1 a 2 semanas. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

4.6 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.62) Se deben administrar dosis adicionales de inmunoglobulina humana durante procesos infecciosos activos. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

4.7 NUEVA INTERVENCIÓN Se debe cuantificar la concentración sérica de IgG para modificar dosis de tratamiento? *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

4.71 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.10) ¿Con qué frecuencia se deberá cuantificar la concentración de IgG con la finalidad de modificar dosis de tratamiento? *

Seleccione sólo una opción.

Justo antes de cada infusión, hasta mantener niveles superiores a 600mg/dL en al menos 2 determinaciones continuas.

Se deberá individualizar y sólo si hay indicadores clínicos que hagan pensar en insuficiencia de dosis.

Cada 6 meses.

5. Aplicación de inmunizaciones.

5.1 CONSENSUADA (KAPPA 0.94) La aplicación de vacunas derivadas de microorganismos vivos atenuados (i.e. BCG, rotavirus, varicela, sarampión, rubéola, parotiditis, fiebre amarilla, fiebre tifoidea, cólera, polio oral, influenza intra-nasal) está contraindicada.

Ok.

5.2 NO CONSENSUADA (KAPPA 0.44) Se debe aplicar la vacuna de influenza de manera normal en todos los pacientes. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

5.3 NO CONSENSUADA (KAPPA 0.44) Se debe evitar la aplicación de cualquier vacuna en todos los pacientes. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

5.4 CONSENSUADA (KAPPA 0.83) La aplicación de vacunas derivadas de microorganismos vivos atenuados (i.e. BCG, rotavirus, varicela, sarampión, rubéola, parotiditis, fiebre amarilla, fiebre tifoidea, cólera, polio oral, influenza intra-nasal) está contraindicada en los familiares cercanos de los pacientes.

Ok.

5.5 CONSENSUADA (KAPPA 0.88) Se debe asegurar la aplicación de todas las vacunas que no sean de microorganismos vivos atenuados en los familiares cercanos de los pacientes.

Ok.

5.6 NO CONSENSUADA (KAPPA 0.49) Se debe evitar la aplicación de vacunas derivadas de microorganismos vivos atenuados (i.e. BCG, rotavirus, varicela, rubéola, sarampión, parotiditis, fiebre amarilla, fiebre tifoidea, cólera, polio oral, influenza intra-nasal) en el personal médico y paramédico que atiende a estos pacientes. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

5.7 CONSENSUADA (KAPPA 1.0) Se debe aplicar la vacuna de influenza anualmente en todos los familiares cercanos, el personal médico y paramédico que tiene contacto con pacientes con SCID.

Ok.

6. Aspectos dietéticos y nutricionales.

6.1 CONSENSUADA (KAPPA 1) En caso de suspender seno materno, la alimentación deberá proporcionarse con fórmula preparada en condiciones estériles.

Ok.

6.2 CONSENSUADA (KAPPA 0.83) Todos los pacientes deberán ser evaluados por Gastroenterología y Nutrición para establecer un plan nutricional intensivo (considerando incluso nutrición parenteral total, mixta o nutrición mediante sonda orogástrica / nasogástrica).

Ok.

6.3 CONSENSUADA (KAPPA 0.94) La fórmula ideal a administrar obedecerá condiciones clínicas. (iniciando con fórmula de acuerdo a edad, y sólo en caso de síntomas específicos se seleccionará alguna fórmula especializada).

Ok.

6.4 NO CONSENSUADA (KAPPA 0.66) La fórmula ideal a administrar en todos los casos deberá ser una fórmula especial (i.e. composición a base de péptidos o aminoácidos = extensamente hidrolizada, semielemental, elemental). *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

6.5 NO CONSENSUADA (KAPPA 0.74) Deberá evaluarse la somatometría (peso, talla, perímetro cefálico) semanalmente en todos los pacientes. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

6.6 CONSENSUADA (KAPPA 1.0) La dieta de los pacientes ablactados debe ser baja en bacterias y/o estéril.

Ok.

6.7 NUEVA INTERVENCIÓN - Evitar el almacenamiento de alimentos en la habitación de los pacientes con SCID. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

7. Tratamiento antimicrobiano.

7.1 NO CONSENSUADA (KAPPA 0.60) Ante la sospecha de un proceso infeccioso, se deberá iniciar tratamiento antimicrobiano empírico de amplio espectro (cubriendo bacterias Gram positivas, Gram negativas, micobacterias, hongos y virus) en todos los pacientes. *

Seleccione una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

7.2 ¿Qué antimicrobianos considera apropiados en el tratamiento empírico inicial de un proceso infeccioso sospechado en pacientes con SCID? *

CONSENSUADO (KAPPA 0.88) Antibacterianos con cobertura para Gram (+) y Gram (--) (e.g. cefalosporina de 3er generación)

Ok.

7.21 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.53) ¿Considera apropiados el Ganciclovir en el tratamiento empírico inicial de un proceso infeccioso sospechado en pacientes con SCID? *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

7.22 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.47) ¿Considera apropiado antifúngico a dosis terapéuticas (fluconazol, voriconazol, posaconazol o anfotericina B, o caspofungina) en el tratamiento empírico inicial de un proceso infeccioso sospechado en pacientes con SCID? *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

7.23 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.45) ¿Considera apropiado incrementar dosis de TMP/SMX a dosis terapéutica (20mg/kg/día) en el tratamiento empírico inicial de un proceso infeccioso sospechado en pacientes con SCID? *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

7.24 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.65) ¿Considera apropiado usar antifímicos en el tratamiento empírico inicial de un proceso infeccioso sospechado en pacientes con SCID? *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

7.3 En los pacientes con un proceso infeccioso sospechado se deberá buscar exhaustivamente el foco infeccioso y microorganismo responsable para dirigir el tratamiento.

CONSENSUADAS (KAPPA 0.75 A 1.0): Biometría hemática completa con diferencial. / Hemocultivos (min 2) para bacterias, hongos y micobacterias / Urocultivo para bacterias, hongos y micobacterias. / Coprocultivo. / Carga viral de CMV. / Carga viral de EBV. / Radiografía de tórax.

Ok.

7.31 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.53) En los pacientes con un proceso infeccioso sospechado se deberá buscar coccidias y parásitos (incluyendo isospora spp / coccidioides spp). *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

7.32 NUEVA INTERVENCIÓN - Búsqueda de coccidias y parásitos (incluyendo isospora spp / coccidioides spp) sólo en caso de diarrea. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

7.33 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.57) En los pacientes con un proceso infeccioso sospechado se deberá buscar formas micóticas en orina. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

7.34 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.49) En los pacientes con un proceso infeccioso sospechado se deberá buscar formas micóticas en lesiones de uñas, boca, piel. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

7.35 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.63) En los pacientes con un proceso infeccioso sospechado se deberá realizar PCR para micobacterias. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

7.36 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.50) En los pacientes con un proceso infeccioso sospechado se deberá realizar cuantiferón. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

7.37 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.42) En los pacientes con un proceso infeccioso sospechado se deberá buscar antígeno de Candida. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

7.38 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.66) En los pacientes con un proceso infeccioso sospechado se deberá buscar antígeno de Aspergillus. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

7.39 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.52) En los pacientes con un proceso infeccioso sospechado se deberá buscar BAAR en jugo gástrico.. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

7.40 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.49) En los pacientes con un proceso infeccioso sospechado se deberá buscar BAAR en orina.. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

7.41 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.54) En los pacientes con un proceso infeccioso sospechado se deberá realizar tomografía computada de tórax con contraste y ventana pulmonar. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

7.42 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.70) En los pacientes con un proceso infeccioso sospechado se deberá realizar ultrasonido de abdominal (búsqueda de fungomas, abscesos, colecciones, etc.).. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

7.43 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.50) En los pacientes con un proceso infeccioso sospechado se deberá realizar broncoscopia y toma de lavado bronquioalveolar. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

7.44 NUEVA INTERVENCIÓN - Broncoscopia y toma de lavado bronquioalveolar, sólo en caso de síntomas respiratorios. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

7.45 NUEVA INTERVENCIÓN - Realizar valoración oftalmológica para descartar procesos infecciosos a este nivel. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

7.46 NUEVA INTERVENCIÓN - Realizar punción lumbar en pacientes con SCID menores de 6 meses que presentan fiebre sin foco infeccioso identificado. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

7.47 NUEVA INTERVENCIÓN - Realizar ecocardiograma a los pacientes con SCID que presentan fiebre sin foco evidente. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

7.5 CONSENSUADO (KAPPA 0.88) Cuando se tenga información de algún microorganismo involucrado se deberá ajustar la cobertura antimicrobiana, sin suspender profilaxis habitual.

Ok.

7.6 CONSENSUADO (KAPPA 0.88) El tratamiento empírico con ganciclovir se suspenderá una vez que se cuente con carga viral negativa para CMV.

Ok.

7.7 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.74) Si se corrobora infección por CMV (i.e. carga viral positiva), el tratamiento deberá continuarse por 14 días después de resuelta la sintomatología y con resultado negativo de carga viral de CMV por PCR. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

7.7 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.74) Si se corrobora infección por CMV (i.e. carga viral positiva), el tratamiento deberá continuarse por 14 días después de resuelta la sintomatología y con resultado negativo de carga viral de CMV por PCR. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

Mínimo 14 días.

Mínimo 2 meses.

Hasta obtener 2 cargas virales negativas.

Hasta tratamiento definitivo.

7.8 NUEVA INTERVENCIÓN Solicitar estudio PET en pacientes con SCID con sospecha de proceso infeccioso sin foco identificado. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

8. Uso de hemoderivados.

8.1 CONSENSUADO (KAPPA 1.0) Todos los hemoderivados deben ser negativos a serología para CMV, desleucocitados e irradiados para eliminar riesgo de enfermedad injerto vs hospedero e infección por CMV.

Ok.

8.2 CONSENSUADO (KAPPA 0.83) Se debe limitar el uso de hemoderivados a situaciones que pongan en riesgo la vida de estos pacientes.

Ok.

9. Pruebas rutinarias de laboratorio.

9.1 Laboratorios que se deberán solicitar en TODOS los pacientes al momento de que se clasifica al paciente como SCID o probable SCID.

CONSENSUADOS (KAPPA 0.79 A 1.0): Subpoblaciones de linfocitos (CD3, CD4, CD8, CD16/56, CD19) / Estudios de linfoproliferación con diferentes estímulos (PMA, PHA, antiCD3/CD28) / Carga viral para CMV y EBV. /

Ok.

9.11 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.49) Las inmunoglobulinas completas (IgG, M, A, E) deberán ser parte de los laboratorios que se deberán solicitar en TODOS los pacientes al momento de que se clasifica al paciente como SCID o probable SCID. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

9.13 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.70) Las subpoblaciones de linfocitos T (CD3CD45RA, CD3CD45RO) deberán ser parte de los laboratorios que se deberán solicitar en TODOS los pacientes al momento de que se clasifica al paciente como SCID o probable SCID. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

9.14 NUEVA INTERVENCIÓN Subpoblaciones de linfocitos T (CD3CD45RA, CD3CD45RO) sólo en caso de linfocitos presentes en biometría hemática o citometría de flujo. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

9.15 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.53) Estudios de radiosensibilidad en todos los pacientes con microcefalia. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

9.16 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.49) Estudios de radiosensibilidad en todos los pacientes con inmunofenotipo T-B-. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

9.17 NUEVA INTERVENCIÓN - Estudios de radiosensibilidad en todos los pacientes con microcefalia e inmunofenotipo T-B- *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

9.18 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.55) Estudios para determinar injerto materno o por transfusión previa (CD3CD45RA, CD3D45RO / cariotipo / determinación de quimerismo por HLA)

deberán ser parte de los laboratorios que se deberán solicitar en TODOS los pacientes al momento de que se clasifica al paciente como SCID o probable SCID. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

9.19 NUEVA INTERVENCIÓN - Estudios para determinar injerto materno o por transfusión previa (CD3CD45RA,CD3D45RO / cariotipo / determinación de quimerismo por HLA) sólo en pacientes con síntomas de enfermedad injerto vs hospedero. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

9.20 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.60) Determinar las concentraciones de TRECs deberán ser parte de los laboratorios que se deberán solicitar en TODOS los pacientes al momento de que se clasifica al paciente como SCID o probable SCID. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

9.21 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.74) Buscar micobacterias en todos los pacientes que hayan recibido vacuna BCG (búsqueda de BAAR, PCR en líquidos correspondientes, tinciones en biopsias realizadas). *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

9.22 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.70) Biopsiar toda lesión evidente en piel (además microscopía de luz, solicitar tinciones para hongos y micobacterias, enviar a cultivo bacterias, hongos, micobacterias). *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

9.23 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.55) Tinción KOH en toda lesión en piel, mucosas y anexos. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

9.24 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.57) Marcadores serológicos de respuesta inflamatoria (i.e. VSG, PCR, procalcitonina) deberán ser parte de los laboratorios que se deberán solicitar en TODOS los pacientes al momento de que se clasifica al paciente como SCID o probable SCID. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

9.25 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.74) Evaluación de función multiorgánica (i.e. Biometría hemática completa con diferencial, TGO, TGP, DHL, GGT, FA, Albúmina, Globulinas, BT, BD, BI, BUN, Cr, Glucosa, Ácido úrico, Na, K, Cl, Ca, P, Mg, Examen general de orina) deberán ser parte de los laboratorios que se deberán solicitar en TODOS los pacientes al momento de que se clasifica al paciente como SCID o probable SCID. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

9.26 NUEVA INTERVENCIÓN - Realizar estudio de NBT o DHR en pacientes con sospecha de inmunodeficiencia grave en los primeros meses de vida. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

9.27 NUEVA INTERVENCIÓN - Solicitar niveles séricos de ácido úrico en todos los pacientes. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

9.27.1 NUEVA INTERVENCIÓN - Solicitar niveles séricos de ácido úrico sólo en pacientes con inmunofenotipo T-B- *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

9.28 NUEVA INTERVENCIÓN - Guardar muestra de sangre en papel filtro de todos los pacientes con SCID, previo a realizar cualquier tipo de transfusión. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

9.29 NUEVA INTERVENCIÓN - Guardar muestras de material genético tanto del paciente como de ambos padres siempre que sea posible. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

9.30 NUEVA INTERVENCIÓN - Realizar estudios para evaluar el repertorio de TCR en pacientes con SCID. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

9.31 NUEVA INTERVENCIÓN Solicitar estudios de HLA en el paciente y sus familiares cercanos desde el momento en que se confirma el diagnóstico. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

9.32 NUEVA INTERVENCIÓN Solicitar carga viral para VIH en todos los pacientes. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

10. Estudios de imagen y gabinete.

10.1 CONSENSUADO (KAPPA 0.94) Realizar radiografía de tórax en todos los pacientes (evaluar parénquima, infiltrados, cambios óseos y presencia o no de sombra tímica).

Ok.

10.2 NUEVA INTERVENCIÓN - Solicitar radiografías simples de huesos largos en todos los pacientes con sospecha o diagnóstico de SCID. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

10.3 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.62) Realizar ultrasonido de timo *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

10.4 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.73) Realizar tomografía de alta resolución pulmonar en todos los pacientes que presentan o han presentado síntomas respiratorios para determinar la presencia y/o extensión de daño pulmonar. *

Seleccione sólo una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

10.5 CONSENSUADO (KAPPA 1.0) Los estudios de gabinete que involucren radiación ionizante deberán ser minimizados en los pacientes con inmunofenotipo T-B- (a menos que se haya descartado radiosensibilidad).

Ok.

10.6 NUEVA INTERVENCIÓN Realizar tamizaje auditivo y visual en todos los pacientes con SCID. *

Seleccione una sólo opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

10.7 NUEVA INTERVENCIÓN Realizar aspirado de médula ósea en todo paciente con SCID y sospecha de disgenesia reticular. *

Seleccione una sólo opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

10.8 NUEVA INTERVENCIÓN Solicitar serie esofago-gastro-duodenal y alteración de la mecánica de la deglución en todos los pacientes. *

Seleccione una sólo opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

11. Valoraciones protocolarias.

11.1 CONSENSUADO (KAPPA 0.83 a 1.0) Se solicitará valoración por servicio de Inmunología, Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas, Infetología, Gastroenterología, Nutrición, Psicología.

Ok.

11.2 NO CONSENSUADO (KAPPA 0.74) Se solicitará valoración por servicio de Genética *

Selecciones una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

11.3 NUEVA INTERVENCIÓN Se solicitará valoración por Neurología. *

Selecciones una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

11.4 NUEVA INTERVENCIÓN Se solicitará e intervención temprana por Rehabilitación. *

Selecciones una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

11.5 NUEVA INTERVENCIÓN Notificar y solicitar valoración temprana por servicios de cuidado crítico (aún cuando no esté inestable el paciente) y establecer programas intrahospitalarios que aseguren el acceso inmediato de pacientes con SCID a áreas críticas en cuanto lo necesiten. *

Selecciones una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

11.6 NUEVA INTERVENCIÓN Solicitar valoración por oftalmología. *

Selecciones una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

11.7 NUEVA INTERVENCIÓN Solicitar valoración por cardiología. *

Selecciones una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

11.8 NUEVA INTERVENCIÓN Notificar directamente a banco de sangre sobre el ingreso de pacientes con sospecha o diagnóstico de SCID al hospital. *

Selecciones una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

11.9 NUEVA INTERVENCIÓN Asegurar intervención temprana de trabajo social en conjunto con el equipo médico. *

Selecciones una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

11.10 NUEVA INTERVENCIÓN Solicitar valoración por hematología. *

Selecciones una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

11.11 NUEVA INTERVENCIÓN Siempre solicitar estudio post-mortem en todos los pacientes con SCID que desafortunadamente fallecen. *

Selecciones una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

11.12 NUEVA INTERVENCIÓN Realizar y anexar en el expediente árbol genealógico de todos los pacientes con SCID, con un registro mínimo de 3 generaciones. *

Selecciones una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

11.13 NUEVA INTERVENCIÓN Implementar una hoja de recolección de datos especial para pacientes con SCID en el expediente clínico. *

Selecciones una opción.

De acuerdo.

En desacuerdo.

Anexo 8.

Tercer Ronda del Consenso Latinoamericano del Tratamiento de Soporte de SCID
RECUERDE QUE NO SE PUEDE GUARDAR - CONTESTE EN UNA SOLA OCASIÓN.

* Required

Captionless Image

Porfavor ponga su nombre completo. *

1. Métodos de aislamiento y protección para disminuir transmisión de enfermedades infecto-contagiosas.

1.4 Si en el hospital de referencia para el tratamiento de SCID no hay disponibilidad de un cuarto aislado se deberá transferir al paciente a un hospital con dicha disponibilidad mientras se dispone de espacio en el hospital de referencia. *

Respuestas dadas: 23 de acuerdo / 9 en desacuerdo (KAPPA 0.583) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de: conceptos, información, o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

1.52 Si el paciente está en buenas condiciones generales (asintomático) podrá cuidarse en casa siempre y cuando los padres o cuidadores usen cubre-bocas. *

Respuestas dadas: 25 de acuerdo / 7 en desacuerdo (KAPPA 0.647) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de: conceptos, información, o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

1.53 Si el paciente está en buenas condiciones generales (asintomático) podrá cuidarse en casa, tomando en cuenta el tiempo de traslado de la casa al hospital. *

Respuestas dadas: 10 (31%) en desacuerdo - no es importante, 8 (25%) de acuerdo <60min, 6 (19%) de acuerdo <30 min, 5 (16%) de acuerdo <120min, 2 (6%) de acuerdo <90min. Escriba su respuesta seguido de concepto, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

1.54 Si el paciente está en buenas condiciones generales (asintomático) podrá cuidarse en casa, siempre y cuando exista la posibilidad de visitas domiciliarias por un pediatra. *

Respuestas dadas: 15 (47%) en desacuerdo - no es necesario, 7 (22%) de acuerdo - por razón necesaria, 5 (16%) de acuerdo - una vez por semana, 2 (6%) de acuerdo - una vez cada 15 días, 2 (6%) de acuerdo - una vez cada mes. Escriba su respuesta seguida de un argumento, concepto, información o cita bibliográfica que apoya su decisión.

1.55 Si el paciente está en buenas condiciones generales (asintomático) podrá cuidarse en casa, siempre y cuando se limpien regularmente con alcohol las paredes de la habitación donde estará el paciente en su domicilio. *

Respuestas dadas: 24 (75%) en desacuerdo (no es necesario), 4 (13%) acuerdo al menos una vez cada tercer día, 4 (13%) de acuerdo al menos una vez cada semana. Escriba su respuesta seguida de un argumento, concepto o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

1.56 Si el paciente está en buenas condiciones generales (asintomático) podrá cuidarse en casa, siempre y cuando no se exponga a ningún tipo de planta en su domicilio. *

Respuestas dadas: 20 de acuerdo / 12 en desacuerdo (KAPPA 0.516) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de: conceptos, información, o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

1.6 Si el paciente tiene herman@s en casa se deberá considerar como un criterio para hospitalizar. *

Respuestas dadas: 10 de acuerdo / 22 en desacuerdo (KAPPA 0.556) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de: conceptos, información, o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

1.81 Todas las personas (cuidadores, estudiantes, personal de enfermería, personal médico, personal de limpieza) que entren a la habitación del paciente deben utilizar gorro. *

Respuestas dadas: 15 de acuerdo / 17 en desacuerdo (KAPPA 0.486) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de: conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

1.82 Todas las personas (cuidadores, estudiantes, personal de enfermería, personal médico, personal de limpieza) que entren a la habitación del paciente deben utilizar botas. *

Respuestas dadas: 17 de acuerdo / 15 en desacuerdo (KAPPA 0.486) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de: conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

1.83 Todas las personas (cuidadores, estudiantes, personal de enfermería, personal médico, personal de limpieza) que entren a la habitación del paciente deben realizar aseo de manos con técnica de tres tiempos (aseo quirúrgico). *

Respuestas dadas: 26 de acuerdo / 6 en desacuerdo (KAPPA 0.685) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de: conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

1.85 Utilizar material de limpieza desechable cada vez que se realice el aseo de la habitación de un paciente con SCID. *

Respuestas dadas: 27 de acuerdo / 5 en desacuerdo (KAPPA 0.728) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de: conceptos, información, o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

2. Profilaxis antimicrobiana

2.11 La dosis de TMP/SMX debe ser a 5mg/kg/día (en base a TMP) todos los días. *

Respuestas dadas: 21 de acuerdo / 11 en desacuerdo (KAPPA 0.534) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de: conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

2.12 La dosis de TMP/SMX debe ser a 5mg/kg/día (en base a TMP) tres días a la semana (e.g. L-M-V) *

Respuestas dadas: 12 de acuerdo / 20 en desacuerdo (KAPPA 0.516) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de: conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

2.4 Se debe administrar profilaxis antiviral con aciclovir 200mg/6 - 8 horas vía oral todos los días a todos los pacientes hasta recibir tratamiento curativo. *

Respuestas dadas: 18 de acuerdo / 14 en desacuerdo (KAPPA 0.492) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

2.5 Se debe administrar profilaxis antiviral con valganciclovir (5mg/kg/día una vez al día) todos los días a todos los pacientes hasta recibir tratamiento curativo. *

Respuestas dadas: 10 de acuerdo / 22 en desacuerdo (KAPPA 0.556) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

2.7 Se deberá administrar pavilizumab 15mg/kg en dosis mensuales por 5 meses iniciando en temporada de infecciones por virus sincicial respiratorio. *

Respuestas dadas: 23 de acuerdo / 9 en desacuerdo (KAPPA 0.583) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

3. Tratamiento antifímico.

3.2 Para los pacientes que hayan sido vacunados con BCG (independientemente de sintomatología) deberán recibir el siguiente esquema de antifímicos: *

Respuestas dadas: 12 (38%) isoniacida + rifampicina, 9 (29%) isoniacida + rifampicina + etambutol + claritromicina, 8 (25%) isoniacida en monoterapia, 3 (9%) no deberán recibir tratamiento si no tienen síntomas. Escriba su respuesta seguida de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

3.21 Para los pacientes que hayan sido vacunados con BCG y que tengan datos de BCGitis deberán recibir el siguiente esquema de antifímicos: *

Respuestas dadas: 25 (78%) isoniacida + rifampicina + etambutol + claritromicina, 5 (16%) isoniacida + rifampicina, 2 (6%) isoniacida en monoterapia. Escriba su respuesta seguida de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

3.22 Para los pacientes que hayan sido vacunados con BCG y que tengan datos de BCGosis deberán recibir el siguiente esquema de antifímicos: *

Respuestas dadas: 26 (81%) isoniacida + rifampicina + etambutol + claritromicina, 5 (16%) isoniacida + rifampicina, 1 (3%) isoniacida en monoterapia. Escriba su respuesta seguida de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

3.4 Iniciar tratamiento con factor de transferencia además de la inmunoglobulina sustitutiva y los antibióticos profilácticos. *

Respuestas dadas: 10 de acuerdo / 22 en desacuerdo (KAPPA 0.556) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

4. Tratamiento con inmunoglobulina humana intravenosa (IGIV) y/o subcutánea (IGSC).

4.3 La primera dosis de IGIV deberá ser mínimo de 1gr/kg/do. *

Respuestas dadas: 14 de acuerdo / 18 en desacuerdo (KAPPA 0.492) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

4.5 La dosis de IGSC sustitutiva mínima es de 100--200mg/kg/do cada 1 a 2 semanas. *

Respuestas dadas: 26 de acuerdo / 6 en desacuerdo (KAPPA 0.685) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

4.71 ¿Con qué frecuencia se deberá cuantificar la concentración de IgG con la finalidad de modificar dosis de tratamiento? *

Respuestas dadas: 18 (56%) contestaron Se deberá individualizar y sólo si hay indicadores clínicos que hagan pensar en insuficiencia de dosis. Y 14 (44%) contestaron Justo antes de cada infusión, hasta mantener niveles superiores a 600mg/dL en al menos 2 determinaciones continuas. Conteste cuál de las dos opciones seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

5. Aplicación de inmunizaciones.

5.2 Se debe aplicar la vacuna de influenza de manera normal en todos los pacientes. *

Respuestas dadas: 13 de acuerdo / 19 en desacuerdo (KAPPA 0.502) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

5.3 Se debe evitar la aplicación de cualquier vacuna en todos los pacientes. *

Respuestas dadas: 18 de acuerdo / 14 en desacuerdo (KAPPA 0.492) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

5.6 Se debe evitar la aplicación de vacunas derivadas de microorganismos vivos atenuados (i.e. BCG, rotavirus, varicela, rubéola, sarampión, parotiditis, fiebre amarilla, fiebre tifoidea, cólera, polio oral, influenza intra-nasal) en el personal médico y paramédico que atiende a estos pacientes. *

Respuestas dadas: 17 de acuerdo / 15 en desacuerdo (KAPPA 0.486) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

6. Aspectos dietéticos y nutricionales.

6.4 La fórmula ideal a administrar en todos los casos deberá ser una fórmula especial (i.e. composición a base de péptidos o aminoácidos = extensamente hidrolizada, La fórmula ideal a administrar en todos los casos deberá ser una fórmula especial (i.e. composición a base de péptidos o aminoácidos = extensamente hidrolizada, semielemental, elemental). *

Respuestas dadas: 8 de acuerdo / 24 en desacuerdo (KAPPA 0.613) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

6.5 Deberá evaluarse la somatometría (peso, talla, perímetro cefálico) semanalmente en todos los pacientes. *

Respuestas dadas: 24 de acuerdo / 8 en desacuerdo (KAPPA 0.613) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

7. Tratamiento antimicrobiano

7.1 Ante la sospecha de un proceso infeccioso, se deberá iniciar tratamiento antimicrobiano empírico de amplio espectro (cubriendo bacterias Gram positivas, Gram negativas, Ante la sospecha de un proceso infeccioso, se deberá iniciar tratamiento antimicrobiano empírico de amplio espectro (cubriendo bacterias Gram positivas, Gram negativas, micobacterias, hongos y virus) en todos los pacientes. *

Respuestas dadas: 24 de acuerdo / 8 en desacuerdo (KAPPA 0.613) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

7.21 ¿Considera apropiados el Ganciclovir en el tratamiento empírico inicial de un proceso infeccioso sospechado en pacientes con SCID? *

Respuestas dadas: 14 de acuerdo / 18 en desacuerdo (KAPPA 0.492) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

7.22 ¿Considera apropiado antifúngico a dosis terapéuticas (fluconazol, voriconazol, posaconazol o anfotericina B, o caspofungina) en el tratamiento empírico inicial de un proceso infeccioso sospechado en pacientes con SCID? *

Respuestas dadas: 23 de acuerdo / 9 en desacuerdo (KAPPA 0.583) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

7.23 ¿Considera apropiado incrementar dosis de TMP/SMX a dosis terapéutica (20mg/kg/día) en el tratamiento empírico inicial de un proceso infeccioso sospechado en pacientes con SCID? *

Respuestas dadas: 24 de acuerdo / 8 en desacuerdo (KAPPA 0.613) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

7.24 ¿Considera apropiado usar antifímicos en el tratamiento empírico inicial de un proceso infeccioso sospechado en pacientes con SCID? *

Respuestas dadas: 14 de acuerdo / 18 en desacuerdo (KAPPA 0.492) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

7.31 En los pacientes con un proceso infeccioso sospechado se deberá buscar coccidias y parásitos (incluyendo isospora spp / coccidioides spp). *

Respuestas dadas: 24 de acuerdo / 8 en desacuerdo (KAPPA 0.613) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

7.32 Búsqueda de coccidias y parásitos (incluyendo isospora spp / coccidioides spp) sólo en caso de diarrea. *

Respuestas dadas: 21 de acuerdo / 11 en desacuerdo (KAPPA 0.534) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

7.35 En los pacientes con un proceso infeccioso sospechado se deberá realizar PCR para micobacterias. *

Respuestas dadas: 26 de acuerdo / 6 en desacuerdo (KAPPA 0.685) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

7.36 En los pacientes con un proceso infeccioso sospechado se deberá realizar cuantiferón. *

Respuestas dadas: 18 de acuerdo / 14 en desacuerdo (KAPPA 0.492) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

7.39 En los pacientes con un proceso infeccioso sospechado se deberá buscar BAAR en jugo gástrico. *

Respuestas dadas: 24 de acuerdo / 8 en desacuerdo (KAPPA 0.613) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

7.40 En los pacientes con un proceso infeccioso sospechado se deberá buscar BAAR en orina. *

Respuestas dadas: 25 de acuerdo / 7 en desacuerdo (KAPPA 0.647) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

7.41 En los pacientes con un proceso infeccioso sospechado se deberá realizar tomografía computada de tórax con contraste y ventana pulmonar. *

Respuestas dadas: 20 de acuerdo / 12 en desacuerdo (KAPPA 0.516) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

7.43 En los pacientes con un proceso infeccioso sospechado se deberá realizar broncoscopia y toma de lavado bronquioalveolar. *

Respuestas dadas: 11 de acuerdo / 21 en desacuerdo (KAPPA 0.534) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

7.45 Realizar valoración oftalmológica para descartar procesos infecciosos a este nivel. *

Respuestas dadas: 27 de acuerdo / 5 en desacuerdo (KAPPA 0.728) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

7.46 Realizar punción lumbar en pacientes con SCID menores de 6 meses que presentan fiebre sin foco infeccioso identificado. *

Respuestas dadas: 27 de acuerdo / 5 en desacuerdo (KAPPA 0.728) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

7.7 Si se corrobora infección por CMV (i.e. carga viral positiva), el tratamiento deberá continuarse por 14 días después de resuelta la sintomatología y con resultado negativo de Si se corrobora infección por CMV (i.e. carga viral positiva), el tratamiento deberá continuarse por 14 días después de resuelta la sintomatología y con resultado negativo de carga viral de CMV por PCR. *

Respuestas dadas: 12 (38%) hasta tener 2 cargas negativas, 10 (31%) de acuerdo, 3 (9%) mínimos 2 meses, 3 (9%) mínimo 14 días, 1 (3%) en desacuerdo, 1 (3%) hasta tratamiento definitivo.

7.8 Solicitar estudio PET en pacientes con SCID con sospecha de proceso infeccioso sin foco identificado. *

Respuestas dadas: 19 de acuerdo / 13 en desacuerdo (KAPPA 0.502) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

9. Pruebas rutinarias de laboratorio.

9.13 Las subpoblaciones de linfocitos T (CD3CD45RA, CD3CD45RO) deberán ser parte de los laboratorios que se deberán solicitar en TODOS los pacientes al momento de que se clasifica al paciente como SCID o probable SCID. *

Respuestas dadas: 23 de acuerdo / 9 en desacuerdo (KAPPA 0.583) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

9.14 Subpoblaciones de linfocitos T (CD3CD45RA, CD3CD45RO) sólo en caso de linfocitos presentes en biometría hemática o citometría de flujo. *

Respuestas dadas - 23 de acuerdo / 9 en desacuerdo (KAPPA 0.583) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

9.15 Estudios de radiosensibilidad en todos los pacientes con microcefalia. (bajo sospecha o diagnóstico de SCID) *

Respuestas dadas - 27 de acuerdo / 5 en desacuerdo (KAPPA 0.728) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

9.16 Estudios de radiosensibilidad en todos los pacientes con inmunofenotipo T-B-. *

Respuestas dadas - 22 de acuerdo / 10 en desacuerdo (KAPPA 0.556) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

9.18 Estudios para determinar injerto materno o por transfusión previa (CD3CD45RA, CD3D45RO / cariotipo / determinación de quimerismo por HLA) deberán ser parte de los laboratorios que se deberán solicitar en TODOS los pacientes al momento de que se clasifica al paciente como SCID o probable SCID. *

Respuestas dadas: 20 de acuerdo / 12 en desacuerdo (KAPPA 0.516) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

9.19 Estudios para determinar injerto materno o por transfusión previa (CD3CD45RA, CD3D45RO / cariotipo / determinación de quimerismo por HLA) sólo en pacientes con síntomas de enfermedad injerto vs hospedero. *

Respuestas dadas: 24 de acuerdo / 8 en desacuerdo (KAPPA 0.613) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

9.23 Tinción KOH en toda lesión en piel, mucosas y anexos. *

Respuestas dadas: 26 de acuerdo / 6 en desacuerdo (KAPPA 0.685) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

9.24 Marcadores serológicos de respuesta inflamatoria (i.e. VSG, PCR, procalcitonina) deberán ser parte de los laboratorios que se deberán solicitar en TODOS los pacientes al momento de que se clasifica al paciente como SCID o probable SCID. *

Respuestas dadas: 23 de acuerdo / 9 en desacuerdo (KAPPA 0.583) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

9.26 Realizar estudio de NBT o DHR en pacientes con sospecha de inmunodeficiencia grave en los primeros meses de vida. *

Respuestas dadas: 12 de acuerdo / 20 en desacuerdo (KAPPA 0.516) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

9.27 Solicitar niveles séricos de ácido úrico en todos los pacientes. *

Respuestas dadas: 15 de acuerdo / 17 en desacuerdo (KAPPA 0.486) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

9.27.1 Solicitar niveles séricos de ácido úrico sólo en pacientes con inmunofenotipo T-B- *

Respuestas dadas: 18 de acuerdo / 14 en desacuerdo (KAPPA 0.492) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

9.30 Realizar estudios para evaluar el repertorio de TCR en pacientes con SCID. *

Respuestas dadas: 27 de acuerdo / 5 en desacuerdo (KAPPA 0.728) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

10. Estudios de imagen.

10.2 Solicitar radiografías simples de huesos largos en todos los pacientes con sospecha o diagnóstico de SCID. *

Respuestas dadas: 13 de acuerdo / 19 en desacuerdo (KAPPA 0.502) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

10.3 Realizar ultrasonido de timo. *

Respuestas dadas: 22 de acuerdo / 10 en desacuerdo (KAPPA 0.556) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

10.8 Solicitar serie esofago-gastro-duodenal y alteración de la mecánica de la deglución en todos los pacientes. *

Respuestas dadas: 6 de acuerdo / 26 en desacuerdo (KAPPA 0.685) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

11. Valoraciones protocolarias.

11.2 Se solicitará valoración por servicio de Genética. *

Respuestas dadas: 26 de acuerdo / 6 en desacuerdo (KAPPA 0.685) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

11.3 Se solicitará valoración por servicio de Neurología *

Respuestas dadas: 25 de acuerdo / 7 en desacuerdo (KAPPA 0.647) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

11.4 Se solicitará valoración por servicio de Rehabilitación. *

Respuestas dadas: 22 de acuerdo / 10 en desacuerdo (KAPPA 0.556) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

11.10 Se solicitará valoración por servicio de Hematología. *

Respuestas dadas: 26 de acuerdo / 6 en desacuerdo (KAPPA 0.685) - Conteste (de acuerdo / en desacuerdo) seguido de conceptos, información o cita bibliográfica clave que apoya su decisión.

TIENE ALGUN COMENTARIO O RETROALIMENTACIÓN AL PANEL ORGANIZADOR

Escriba a texto libre.

Anexo 9.

UpToDate Immunodeficiency in the Neonate and young infant: Birth to 3 Months of Age

Revision 7/24/14

E. Richard Stiehm MD
Professor of Pediatrics
Mattel Children's Hospital at UCLA
UCLA Medical Center
Los Angeles, CA 90095

Tim Niehues MD,
Professor of Pediatrics, Director, Centre for Child Health and Adolescence,
HELIOS Klinikum Krefeld, Academic Hospital, RWTH Aachen, Immunodeficiency and
Rheumatology Centre, Lutherplatz 40, 47805 Krefeld, Germany

Ofer Levy MD, PhD,
Department of Medicine, Division of Infectious Diseases Boston Children's Hospital and Leder
Human Biology & Translational Medicine Program, Harvard Medical School, Boston, MA 02115

I. Introduction

The newborn's immune system is anatomically intact, antigenically naïve and functionally deficient. At birth the newborn, defined as those within the first 28 days of life, must suddenly face an environment swarming with microbes in the air, food, and her caretakers. Thus newborns and infants have a high incidence of infection, particularly if the mother is ill or has an infection or if the infant is born prematurely, is male, exposed to drugs or toxins, has had a difficult delivery, or has another problem that endangers his or her precarious health (See "Normal newborn immunity"). Other newborns have inherited a genetic immune defect that may be manifested at birth or early infancy. Of note, with the growing sophistication of technologies to sequence DNA, including now whole exome sequencing that selectively targets expressed regions of DNA (exons), a growing number of genetic primary immunodeficiencies are being recognized (see Laboratory evaluation of the immune system)..

II. Normal Newborn Immunity

Antibody Immunity

Normal term newborns have adult levels of B lymphocytes, few plasma cells and virtually no synthesis of serum or secretory antibodies (Abs) other than trace quantities of serum IgM (1) (see The development of immune cells in the fetus and neonate. The full-term infant receives an adult quantity of transplacental maternal IgG that protects the infant from most infections for the first half year of life. This passively acquired IgG includes vaccine antibodies as a result of maternal immunizations given before or during pregnancy. The breast-fed infant receives secretory IgA antibodies for its gastrointestinal tract and upper respiratory tract which offers protection against gastrointestinal and respiratory infection. These IgA antibodies are not absorbed into the infant's circulatory system (See "Immunity of the newborn").

The term infant's IgG level will gradually fall to about 400 mg/dl by 3 months of age as the maternal IgG is metabolized, then increases gradually as the infant's own IgG synthesis becomes established. By age 1 year, the term infant's serum IgG is ~70% of the adult level. IgM and IgA levels are very low at birth but increase gradually during the first year of life, reaching 70% and 30% of adult levels by age 1, respectively (1). The premature newborn has a reduced level of

transplacental IgG at birth and has a more profound and prolonged drop in the IgG level during the first year of life (2).

The newborn and young infant have a limited ability to make antibodies (Ab) to vaccine or microbial antigens and these responses are further blunted by maternal transplacental Ab to vaccine antigens such as measles, mumps and rubella (3). The infant's Ab response is initially an IgM followed by an IgG response. Since maternal IgM does not cross the placenta, an elevated serum IgM or a specific IgM Ab indicates the infant's response to infection. The infant's ability to respond to polysaccharide antigens is weak or non-existent for the first 2 years of life, prompting use of protein-conjugated vaccines to pneumococcal and Hemophilus influenzae vaccines in this period (4).

By 6 months of age, most of the maternal IgG has disappeared from the newborn's circulation while the infant's own IgG synthesis is limited. Thus all infants have physiologic hypogammaglobulinemia of infancy from 3 to 6 months of age (1). During this period the Ab response is maturing along with innate and other adaptive defense mechanisms such that most infants survive this period without illness.

Cellular (T Cell) Immunity

The thymus gland, essentially the university for T cell education, is large at birth and readily visible on routine chest X-ray. Its absence on imaging suggests a congenital defect of cellular immunity although stress, either in utero or postnatally, will cause it to be shrink rapidly. Thus thymic size is not a reliable indicator of T cell function.

T lymphocytes are released from the neonatal thymus gland in large quantities, thus accounting for the high numbers and percentage of circulating lymphocytes in newborn and infant blood. Typically the total lymphocyte count exceeds 5000 cells/ μ l at birth, 3000 cells/ μ l at age 5 and 2000 cells/ μ l in adult blood. Circulating T cells in the infant's blood (including newborn heel stick blood) can be estimated by measuring T cell excision circles (TRECs), a byproduct of thymic production of newly formed T cells (8,9). T lymphocytes make up >50 % of the lymphocytes for the first year of life (5-7).

T-cell function is partially intact at birth as indicated by lymphoproliferative assays to non-specific stimuli such as the mitogen phytohemagglutinin or anti-CD3 but not to antigens because of lack of exposure. (See below in sections "The development of immune cells in the fetus and newborn" and "Immunity of the newborn.") The CD3+ CD4+ T helper cells can provide help to newborn B cells for Ab synthesis but are deficient in Th1-polarizing cytokine production. The function of neonatal CD3+ CD8+ cytotoxic T cells is impaired such that newborns are susceptible to pathogenic viruses requiring T cell cytotoxicity for effective host defense (e.g., CMV or HIV).

Delayed hypersensitivity skin test responses in the newborn are absent or decreased, in part due to lack of exposure and selective defects of T-cell cytokines and chemokines and diminished monocyte chemotaxis. This is reflected by slower graft rejection of transplanted organs in the early neonatal period. The T-cell cytokine response reflects a Th1 deficiency

important for cellular immune responses with relatively preserved Th2 responses that favor Ab synthesis.

Innate immunity.

Innate immunity refers to those components of the immune system that are present at birth and are independent of gene rearrangements (see section entitled “An overview of the innate immune system”, below). Innate immunity comprises both cellular (e.g., granulocytes and monocytes) and soluble, extracellular components expressed at anatomic sites such as the skin, the spleen and the mucus membranes, secretions such as tears and saliva, blood and tissue fluids. Although present at birth, innate immunity changes with age and distinct features of early life innate immunity influence both the risk of infection and responses to vaccines (10).

Complement. The complement system is comprised of a complex array of soluble plasma proteins capable of recognizing foreign surfaces, depositing on microbes, permeabilizing their membranes, and opsonizing them for enhanced uptake by host phagocytes (See “Overview and clinical assessment of the complement system”). Of note, newborns are relatively deficient in multiple plasma complement components, likely contributing to their risk of bacterial sepsis (11, See “Immunity of the newborn”). Premature infants with birth weight <1500 g are even more complement deficient than full term newborns and all have an opsonic defect (12).

Antimicrobial proteins and peptides. Antimicrobial proteins and peptides (APPs) are cationic molecules expressed in leukocytes, epithelial cells and mucosal sites (13) (see “An overview of the innate immune system”). APPs bind to micro-organisms, permeabilize their membranes, and bind to and neutralize microbial toxins such as endotoxin (13). Of note, there is an age-dependent maturation of soluble APP levels in cord plasma, with preterm newborn particular deficient in these anti-infective molecules (14).

Adenosine. Human neonatal blood plasma contains high concentrations of adenosine, an anti-inflammatory endogenous purine metabolite that suppresses pro-inflammatory/Th1 cytokine responses of leukocytes. High neonatal adenosine concentrations reflect high neonatal plasma concentrations of enzymes that produce adenosine (soluble CD73 and alkaline phosphatase) and a relative early life deficiency in the enzyme adenosine deaminase (ADA) that metabolizes adenosine to inosine, an immunologically inert product (15). Plasma ADA expression demonstrates an age-dependent maturation, rising throughout infancy (15).

Granulocytes. Granulocytes are white blood cells that have granules in their cytoplasm, containing cationic APPs kill microorganisms and/or disable their toxins by oxygen-dependent and -independent mechanisms (16). The most abundant granulocyte is the polymorphonuclear leukocyte (PMN). Neonates manifest both quantitative and qualitative defects in PMN function, particularly during stress such as bacterial sepsis (17). Indeed, an inappropriately low white blood cell count is a poor prognostic sign in neonatal sepsis. (See “Clinical features and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants”).

Monocytes and Dendritic Cells. Monocytes are amoeboid leukocytes with a large cytoplasm that play key role in early recognition of microbes and induction of cytokine responses. When activated via pattern recognition receptors (PRRs), such as Toll-like receptors (TLRs) (18). Neonatal monocytes have a reduced capacity to produce Th1-polarizing cytokines (e.g., TNF- α , IL-12p70) important to host defense against intracellular pathogens. The early deficiency and gradual maturation in production of Th1-polarizing cytokines and anti-viral interferons by infant monocytes mirrors the high susceptibility to infection with intracellular pathogens in the newborn and young infant that gradually diminishes as the infant ages (19). Similar functional deficiencies have been noted with other antigen-presenting cells such as monocyte-derived dendritic cells, the most effective of the antigen-presenting cells that are at the interface of innate and adaptive immune responses (19, 20).

III. Features suggestive of neonatal and infant immunodeficiency (Birth to 3 months)

In addition to the normal susceptibility to infection of all newborns as outlined above, some newborns have specific defects in immune function. Thus in evaluating immune function in early life one must take into account both ontogeny- i.e., the normal age-dependent deficiencies of the immune system and the secondary or primary immunodeficiency due to illness or an inherited genetic disorder. Although the frequency of any one specific immunodeficiency is rare, collectively ~1:1200 individuals have some form of primary immunodeficiency.

This article focuses on the immunodeficiencies that may manifest in the first weeks and months of life. The presence of any of the following should lead to the suspicion of an immunodeficiency.

History

Family history of immunodeficiency or early death

Consanguinity

Ethnicity with a high incidence of immunodeficiency (e.g., Amish, Navajo, Middle Eastern Arabic)

Maternal infection, (chronic, acute, perinatal)

Maternal live viral vaccines during pregnancy

No prior maternal vaccines (prior to or during pregnancy)

Maternal hypertension

Maternal autoimmunity

Maternal immunosuppressive medications (e.g. steroids, rituximab)

Adverse maternal environment (high altitude, exposure to environmental toxins, mosquitoes, poor diet, tobacco, alcohol or illegal drug use, etc)

Delayed umbilical cord detachment

Newborn infection suspected at any site

Premature or small for gestational age birth

Heart or lung disease

Adverse response to live vaccines (e.g., rotavirus, Bacille Calmette-Guerin (BCG, oral polio)

Multiple intestinal atresias

Physical Examination

Mucosal abnormalities such as thrush, mouth sores, and ulcerations

Cutaneous rashes, pigmentary abnormalities, or alopecia

Petechiae, melena, bleeding

Lymphadenopathy and/or hepatosplenomegaly

Growth failure

Syndromic appearance

Abdominal distention.

Laboratory Features

Low oxygen saturation suggesting heart or lung disease

Positive prenatal fetal diagnosis by genetic or immunologic assays

Positive screening test for immunodeficiency using TREC or KREC analysis

Abnormal blood count: leukocytosis, leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, and/or lymphopenia

Absent thymic shadow on chest imaging

Abnormal chemistries (e.g., hypoalbuminemia, elevated liver function tests, hypocalcemia),

Abnormal skeletal X-ray

Abnormal immunoglobulins for age (e.g., IgG lower than maternal IgG), elevated serum IgM (over 20 mg/dl), detectable or elevated IgE or IgA

Advanced Laboratory Tests (Abnormal results of these secondary tests may confirm or exclude an immunodeficiency):

Maternal and Infant serology for infectious agents (HIV, CMV, Hep B, parvovirus),

Culture or PCR tests for infections eg HIV, Group B Strep, other bacteria, Rotavirus, adenovirus, respiratory viruses, Pneumocystis

Chromosome karyotyping

Flow cytometry for B and T cell subsets

Lymphoproliferative tests with mitogens, other antigens

HLA typing of infant and family

Enzyme assays for specific defects such as adenosine deaminase (ADA) or purine nucleoside phosphorylase (PNP) deficiency.

Positive test for an inborn error of metabolism

Molecular diagnosis of an immunodeficiency mutation.

Whole exome sequencing.

IV. Newborn screening for primary immunodeficiency: TRECs and KRECs

Early diagnosis of immunodeficiencies by newborn screening identifies some immunodeficient infants for confirmatory testing, preventive isolation and referral to a tertiary center.

TREC testing Newborn screening of infants for SCID and other T cell immunodeficiencies is a recently implemented diagnostic test currently available in many states and countries (see Newborn screening for primary immunodeficiencies.) A heel stick test blood spot collected at birth is analyzed by PCR for the number of T-cell receptor excision circles (TRECs). TRECS are formed after the T-cell receptor is added to a maturing T cell in the thymus and both are released

into the circulation. Unlike T cells, TRECs do not replicate. TREC levels in the blood thus correlates with the number of circulating T cells (8).

Most infants with SCID have a profound T-cell lymphopenia and low or absent TRECs, in contrast to the lymphocytosis and high numbers of TRECs of normal newborns. Accordingly, infants with low or absent TRECs must be referred for further study and early treatment.

Other patients identified by newborn TREC screening include leaky SCID (with low but not absent T cells), complete DiGeorge syndrome or undefined lymphopenia, often associated with prematurity or T-cell loss (9). A few patients with a SCID syndromes are missed by newborn screening since they have normal lymphocyte numbers but abnormal T-cell function, e.g. MHC class II deficiency, ZAP 70 deficiency and some RAG deficiencies (9, 21, 22).

KREC testing Another procedure, not yet widely used, is KREC testing (kappa-deleting recombination excision circles) from newly released B cells to identify newborns with absent or very low B cells (23, see Newborn screening for primary immunodeficiencies.)

The same blood spots are used as for TREC tests. KRECs are non-replicating circular excised segments of DNA formed when immunoglobulin is added to the B cell receptor on the infant's B cells; they are present in the infants' blood in proportion to the number of circulating B cells (23). Accordingly, KREC testing identifies infants with profound B cell deficiencies such as agammaglobulinemia or B-cell negative SCID. When used in conjunction with TREC screening it may identify other genetic immunodeficiencies including DOCK 8, hyper-IgE syndrome, ataxia-telangiectasia and Comel-Netherton syndrome (23).

V. Initial management prior to definitive diagnosis of immunodeficiency

Neonates suspected of an immunodeficiency should be kept in protective isolation, or if at home, away from other children or adults (please see "Severe combined immunodeficiency (SCID): An overview"). Live vaccines (e.g., oral rotavirus, oral poliovirus, BCG, intranasal influenza) or exposure to recent live-virus vaccinated close contacts should be avoided. Blood products should be irradiated, leuko-depleted and cytomegalovirus-negative. If infections are suspected appropriate cultures are obtained and early preemptive treatment initiated even before culture results are available. If multiple blood tests and IV antibiotics are needed, a permanent line may be used. Formulae should be sterile. With the notable exception of suspected or confirmed maternal HIV infection, breast feeding is probably safe and indeed preferable given its multiple benefits, either by nursing or expressed milk.

Prophylactic antibiotics to prevent Pneumocystis infection are recommended if the lymphocyte count is $<1500/\mu\text{l}$. Immunoglobulin levels and antibody titers should be measured prior to immunoglobulin (IG) therapy. Palivizumab is recommended during respiratory syncytial virus (RSV) season even if the infant is on IG therapy.

Further tests and treatments are dependent on establishing a diagnosis.

VI. Specific Immunodeficiencies of the newborn and young infant

A. The disadvantaged newborn

We use this term for a newborn infant who, before he/she takes a single breath, has one or more strikes against him/her, with potential for multiple problems including immune problems and associated infection.

The most predictive factor for immunodeficiency in a neonate is a family history of immunodeficiency, either confirmed or suspected because of early death in one or more relatives. This may occur more frequently in a family with consanguinity or in certain ethnic and/or religious groups.

An acquired immunodeficiency of the infant, usually less severe, can be caused by multiple factors as detailed below and may be accompanied by infection, growth failure, cytopenias or organ dysfunction.

Maternal risk factors during pregnancy for giving birth to a disadvantaged newborn include young or advanced maternal age, nutritional status, (obesity, malnutrition, mineral and vitamin deficiencies), chronic or acute maternal infection, other maternal illnesses (autoimmunity, endocrinopathies, cardiovascular, lung or kidney disease,) maternal habits (tobacco or substance abuse, or inadequate prenatal health care. These factors may contribute to infant diseases such as intrauterine growth retardation, prematurity, chronic infection, or immunosuppression (see “Fetal growth restriction: causes and risk factors” and “Short-term complications of the premature infant” and “Long term complications of the premature infant.”)

Intrauterine infection e.g., TORCH infections (toxoplasmosis, syphilis, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex,, varicella, human immunodeficiency virus (HIV) may result in mild or severe immunodeficiency (See “Overview of TORCH infections”). Inadequate maternal immunization may place the newborn at risk for infections such as influenza, pertussis or varicella (24). Perinatal maternal colonization with Group B infection may predispose to neonatal sepsis or prematurity (See “Clinical features and diagnosis of sepsis in term and late premature infants.”)

Perinatal complications such as preeclampsia, hypertension, eclampsia, placenta praevia or abruption, prematurity, or multiple births can adversely affect the newborn immune system. Immunosuppressive maternal medications, such as corticosteroids and rituximab (monoclonal antibody vs. CD20 on B cells), can affect perinatal immunity (25,26, see “Use of anti-inflammatory and immunosuppressive drugs in rheumatic diseases during pregnancy and lactation.”)

Certain maternal factors such as maternal alcoholism and old age may result in a chromosomal abnormalities such as DiGeorge syndrome (27) and Down syndrome, respectively. maternal hypogammaglobulinemia (28) and intrauterine growth retardation (29,30). Prenatal or perinatal disease may be aggravated by postnatal events such as acquired infection, repeated phlebotomy, surgery, and feeding problems.

B. The premature infant

The premature infant has an even more immature immune system than the term infant with impairments in both innate and adaptive immune responses (31-36), See “Immunity of the newborn”). Compared to the term infant, the preterm demonstrates fragile skin prone to breakage, lower lymphocyte counts, weaker pro-inflammatory/Th1-polarizing cytokine responses, and lower plasma complement and antimicrobial protein/peptide levels, rendering the preterm particularly susceptible to infection. Immature innate immune function of the preterm gut contributes to the risk of necrotizing enterocolitis. Moreover, physiologic hypogammaglobulinemia appears earlier, is more profound, and lasts longer in the premature infant. Hypogammaglobulinemia may be aggravated by illness with accelerated IgG catabolism (e.g., protein losing enteropathy, exudative skin disorders, nephrotic syndrome), or blood loss from frequent blood draws or surgery.

The premature infant's antibody response to antigenic challenge such as vaccines is blunted compared to the term infant (32, 33). However, antibody responses mature after birth under a variety of environmental influences, including the stimulation of gastrointestinal bacterial colonization. Accordingly, recommended vaccines are currently given at chronological age rather than gestational age (32).

ANTIBODY IMMUNODEFICIENCIES

C. Physiologic hypogammaglobulinemia of infancy

This condition affects all infants, reflecting the fall of maternal IgG levels post-birth (IgG half-life ~30 days) and a gradual maturation of B cells required for the capacity for endogenous IgG synthesis (See "The development of immune cells in the fetus and neonate") (28). Physiologic hypogammaglobulinemia reaches a nadir at ~4 months of age, such that a term infant has a serum total IgG of <400mg/dl from 3 to 6 months of age that is not usually associated with illness. Infant IgM and IgA levels are also low by adult standards.

The period of physiologic hypogammaglobulinemia is earlier and more prolonged in premature infants since their IgG level at birth is considerably lower and their acquisition of endogenous IgG synthesis capacity is delayed (33,34). Antibody production is nearly equivalent to the term infant including IgM responses to congenital or acquired infection.

The period of physiologic hypogammaglobulinemia is shortened by stimulation such as infection and may be prolonged by blood loss due to phlebotomy and surgery or by prematurity.

As in the term infant, the premature infant's response to polysaccharide antigens is markedly diminished for the first two years of life; thus the use of protein conjugated vaccines for H. influenzae and S. pneumoniae (32).

D. Neonatal Hypogammaglobulinemia

A newborn infant with hypogammaglobulinemia (serum IgG < 400 mg/dl) is most unusual even in the face of low or absent B cells. The most common cause is prematurity with exaggerated physiologic hypogamma explanation may be a low maternal IgG level with diminished transplacental IgG passage. In this setting, the infant's immunoglobulin level should be repeated and a maternal IgG level obtained.

Diagnostic features and making the diagnosis. All of these infants have low IgG (<400 mg/dl, severe <200 mg/dl) and many will have other features. The following syndromes must be considered:

1. Hypogammaglobulinemia of Prematurity with severe physiologic hypogammaglobulinemia

This is often aggravated by repeated blood draws. Infants with neonatal hypogammaglobulinemia, particularly premature infants, may go on to develop transient hypogammaglobulinemia of infancy after age 6 months (See "Transient hypogammaglobulinemia of infancy.")

2. Hypogammaglobulinemia due to maternal hypogammaglobulinemia or maternal medications.

Untreated maternal hypogammaglobulinemia, notably common variable immunodeficiency will result in profound neonatal hypogammaglobulinemia (28). Most of these infants are not ill and develop normal immunoglobulin levels by 6 months of age. These infants however may not

receive protective transplacental IgG antibodies, making them susceptible to early onset tetanus, pertussis, H. influenzae or pneumococcal illness. Maternal medications can result in hypogammaglobulinemia; which is rarely severe (see "Use of anti-inflammatory and immunosuppressive drugs in rheumatic diseases during pregnancy and lactation"). Some drugs (steroids, rituximab, immunosuppressives) also have the potential to cross the placenta and suppress the infant's B cells.

3. Hypogammaglobulinemia due to immunoglobulin Loss

Neonatal hypogammaglobulinemia can be caused by immunoglobulin loss into the gastrointestinal tract, the urine, the thorax, the peritoneum, or the skin (37-41). Peripheral edema and marked hypoalbuminemia are the usual presenting features. Gastrointestinal loss is most common, secondary to intestinal lymphangiectasia, prolonged diarrhea, exudative enteropathy, allergic gastroenteropathy, protein-calorie malnutrition or cardiac surgery, particularly the Fontan procedure for single ventricle repair (37) (see "Protein losing gastroenteropathy"). Associated features are anemia, hypoalbuminemia and lymphopenia. Acrodermatitis enteropathica is also associated with chronic diarrhea and hypogammaglobulinemia.

Repeated blood draws or blood loss with neonatal surgery can also deplete the infant's immunoglobulin levels.

4. Congenital agammaglobulinemias

These infants usually have low B cells and absent or very low IgM and IgA and do not become hypogammaglobulinemic until after the third month of life because of the presence of transplacental maternal IgG. (See "Agammaglobulinemia"). In families with a history of agammaglobulinemia, prenatal diagnosis can be accomplished by genetic testing or assaying B cells on a fetal blood sample. The presence of a female fetus on ultrasound or chromosome analysis on prenatal blood will make X-linked agammaglobulinemia very unlikely. Routine KREC testing at the time of birth has been proposed as a screening procedure (23).

Agammaglobulinemia can be confirmed by the absence of B cells on flow cytometry (See "Flow cytometry for the diagnosis of primary immunodeficiencies.") or identification of a mutated Bruton's tyrosine kinase (BTK) gene in X-linked agammaglobulinemia, the most common form of agammaglobulinemia. If the infant is a girl or the BTK gene is normal, a form of autosomal recessive agammaglobulinemia must be suspected (see "Agammaglobulinemia"). Prenatal and/or early diagnosis of these disorders can allow cord blood banking (for future gene therapy), early treatment, and genetic counseling.

5 . Other antibody deficiencies

Other predominantly antibody deficiencies such as transient hypogammaglobulinemia of infancy, selective IgA deficiency, subclass deficiency or common variable immunodeficiency cannot be identified before birth or in the perinatal period since they have B cells and a delayed onset of illness (42). These patients are generally asymptomatic for the first several months because of transplacental maternal antibody and an intact cellular immune system,

CELLULAR IMMUNODEFICIENCIES

Combined T- and B-Cell Immunodeficiencies

These infants have deficiencies of T cell immunity and antibody immunity, but their antibody deficiency is masked by transplacental IgG and do not become hypogammaglobulinemic until after the third month of life unless they have immunoglobulin loss through the GI tract or through the skin.

They can be divided into severe and less severe groups. Patients with profound life-threatening defects are labeled as "severe" (See "Severe combined immunodeficiency (SCID): an overview"). The less severe are often designated as "combined immunodeficiencies" (see Combined immunodeficiencies.") the latter group includes some recognizable immunodeficiency syndromes such as Wiskott-Aldrich syndrome and ataxia-telangiectasia

E. Severe combined immunodeficiencies (SCID)

SCID includes several genetic forms but all are characterized by severe defects in both cellular and antibody deficiency (see "Severe combined immunodeficiency (SCID): An overview" and "Severe combined immunodeficiency (SCID): Specific defects.") Inheritance can be X-linked or autosomal recessive but new mutations are common so that a family history of the disease is often negative. Early diagnosis can be established by prenatal tests of fetal blood, by neonatal TREC screening, or by recognition of early manifestations and confirmed by immunologic and genetic testing.

Clinical Features. Most SCID infants present in early infancy with pneumonia, failure to thrive, chronic diarrhea, mucosal candidiasis, severe, prolonged or recurrent viral disease (e.g., RSV, HSV, Rotavirus), or other opportunistic infections (e.g., *Pneumocystis jirovecii*). A few infants manifest graft vs. host disease as a result of transplacental passage of alloreactive maternal T cells or inadvertent receipt of viable lymphocytes from a blood transfusion. Some SCID infants have developed severe diarrhea following Rotavirus vaccine (44). Severe and sometimes fatal complications of live vaccines such as Bacille Calmette-Guérin (BCG) may also occur.

Other reasons to suspect SCID is a low lymphocyte count on a routine blood count, or a Chest x-ray showing no thymic shadow. Some SCID patients have distinct clinical features as discussed below (See "Approach to the child with recurrent infections.")

Laboratory Features. Characteristic laboratory features include profound lymphopenia (total lymphocyte count <1500 cells/ μ l) with low T-cells, poor lymphocyte function with decreased proliferative responses to mitogens, absent thymic shadow and absent antibody responses to vaccine antigens. Immunoglobulin synthesis is absent or minimal but sometimes masked by the presence of transplacental maternal IgG immunoglobulin (but low or absent IgM and IgA levels). Some SCID infants have elevated eosinophils and IgE levels, (Omenn syndrome) (please see "T cell negative, B cell negative, NK cell positive severe combined immunodeficiency") or severe pancytopenia as in reticular dysgenesis (45, see "T cell negative, B cell negative, NK cell positive severe combined immunodeficiency").

Infants suspected of SCID are usually characterized using early flow cytometry to measure CD3, CD4, and CD8 T cells, CD19 B cells and CD16/56 natural killer (NK) cells. Most SCID infants have low numbers of CD3 T cells (< 200 cells/ μ l, normal > 1000 cells/ μ l), unless there is engraftment of maternal T-cells. B cells and NK cells may be normal or elevated but their function is markedly diminished. This information is used to make a preliminary classification of the SCID phenotype. Five genetic groups are identified by the absence or presence of T, B and NK cells: T-B+NK-; T-B+NK+; T-B-NK+; T-B-NK-, and T+B+NK+. The latter is a heterogeneous group with normal

numbers of T and B cells but with T cell dysfunction (43). Most affected infants appear normal at birth but are destined to develop early and severe infections.

Other early tests include mitogen lymphoproliferation, HLA typing, and a chest imaging for thymic shadow or early pneumonia. Engraftment of maternal cells causing graft vs. host disease can be established by finding XX cells in a male infant, aberrant HLA typing, or a skin biopsy (please see “Laboratory evaluation of the immune system.”)

Management Early treatment is outlined elsewhere (See “Combined immunodeficiency: An overview”). Referral to a tertiary care center for genetic diagnosis, tissue typing and consideration of stem cell transplantation is necessary. Treatment includes protective isolation, prophylactic antibiotics, immunoglobulin therapy, RSV prophylaxis, genetic counseling, and immune reconstitution.

Other SCID syndromes

Reticular dysgenesis These infants have profound pancytopenia including neutrophil defects that make them particularly susceptible to early infection (45). This is due to a genetic disorder of a mitochondrial adenylate kinase 2 (AK2) gene (see “Severe combined immunodeficiency (SCID): Specific defects”).

Adenosine deaminase deficiency. Adenosine is an endogenous purine metabolite that suppresses immune responses and is toxic to lymphocytes at high concentrations. Adenosine is metabolized by ADA. That deaminates it to the immunologically inert inosine. Of note, normal human neonates have low ADA levels at birth that gradually rise to adult levels over the first two years, potentially contributing to high ambient adenosine concentrations in newborn blood plasma that may impair immune responses in early life. Genetic deficiency of ADA results in T-B-NK- form of SCID may be associated with flaring of the chondrocostal junction on X-ray (see “Adenosine deaminase deficiency: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis”). The diagnosis is established by enzyme tests for ADA or genetic tests. It is treated by enzyme injections of PEG-ADA, bone marrow transplantation or by gene therapy (See “Adenosine deaminase deficiency: Treatment”). Some of these patients have a delayed presentation because of an incomplete (leaky) SCID phenotype.

Complete DiGeorge syndrome. These patients, comprising <5% of patients eventually identified with DiGeorge syndrome, have a profound T and B cell defect as well as other characteristic features of DiGeorge syndrome such as heart disease, abnormal facies, and hypoparathyroidism (please see “DiGeorge syndrome: Clinical features and diagnosis,” and “DiGeorge syndrome: Epidemiology and pathogenesis”). The immune deficiency is treated with neonatal thymic transplant or matched sibling bone marrow transplant (see “DiGeorge syndrome: Management and prognosis.”)

CHARGE Association These infants have coloboma, heart defects, atresia of the choanae, retarded growth and development, genital hypoplasia, and ear abnormalities (46). Most cases are sporadic and may represent a new mutation. Some of these patients resemble DiGeorge syndrome without a 22q11 deletion or have a profound cellular immunodeficiency resembling SCID (see “DiGeorge syndrome: Clinical features and diagnosis”).

Omenn Syndrome (OS) is characterized by the early onset of a severe desquamating skin rash resembling atopic dermatitis soon after birth (see “T cell negative, B cell negative, NK cell positive severe combined immunodeficiency”). OS patients have an eczematoid dermatitis,

eosinophilia, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly and elevated IgG or IgE. OS must be differentiated from maternal engraftment. It is usually due to mutations of RAG1 or RAG2 genes. There may be an abnormal clone of activated T cells responsive to mitogens such as phytohemagglinin and anti-CD3. Artemis gene defects and IL7 receptor defects have also been identified as causative mutations.

Radiation sensitive SCID (Artemis gene defect, Athabascan SCID) These patients have increased sensitivity to radiation because of a DNA repair defect associated with an Artemis gene defect (see "T cell negative, B cell negative, NK cell positive severe combined immunodeficiency.") Navajo and Apache Native American tribes have an especially high incidence of this disorder (< 1 in 2000 newborns.)

Atypical SCID syndromes

These syndromes are also termed leaky, late-onset, mild or hypomorphic SCID (43,47,48). They have the genetic defect characteristic of a typical SCID but have low but not absent CD3 counts >100 cells/ μ l and thus are missed by newborn screening. They may also have delayed onset of symptoms with diagnosed after 12 months of age. The most common atypical gene defects are seen in ADA deficiency, RAG1/2 deficiency and IL2R deficiency (see "Combined immunodeficiencies.")

SCID syndromes with normal T cell numbers

These patients have normal or near normal levels of T cells yet are profoundly immunodeficient. Thus they are missed by newborn TREC screening or flow cytometry (43,48). Many develop infections, autoimmunity or the early onset of malignancies. Each has a characteristic genetic abnormality. The most widely recognized are as follows:

ZAP 70 deficiency These patients have near-normal CD4 cells but low or absent CD8 cells. The thymus gland is present. Unlike SCID, they usually do not become ill in early life (See "ZAP-70 deficiency.")

MHC class II deficiency. These patients have normal numbers of T cells but lack HLA class II antigens on their immune cells (see "CD4/T cell receptor complex disorders causing immunodeficiency.") They have early onset of infections, may be missed by newborn screening (22), and are identified by flow cytometry/tissue typing, and confirmed by genetic testing. The thymus gland is usually present.

Other SCID patients Functional T cell defects not fitting into one of these syndromes are good candidates for whole exome sequencing, an increasingly and productively employed modality to identify mutations responsible for the immunodeficiency (See "Laboratory evaluation of the immune system.")

F. Combined Immunodeficiencies

Combined immunodeficiencies include those patients with significant but less severe T cell defects than in the SCID syndromes presented above (see "Combined immunodeficiencies" and "CD3/T cell receptor complex disorders causing immunodeficiency"). Most have delayed onset of severe infections and their antibody deficiencies are masked by transplacental maternal antibody for several months after birth. Autoimmunity and malignancy in older patients are not uncommon. Many of these infants have characteristic clinical and laboratory features that allow

a clinical diagnosis in the first three months of life. Diagnostic algorithms have been developed to assist in their diagnosis (49).

1. DiGeorge Syndrome

DiGeorge Syndrome is a development defect of the pharyngeal pouch, usually a result of heterozygous chromosome deletion at the 22q11 locus (and sometimes termed the 22q11 deletion syndrome). It is the second most common chromosome abnormality (after Down syndrome), occurring in 1 in 2000 births (see “DiGeorge syndrome: Clinical features and diagnosis”). Occasionally, it is associated with profound immunodeficiency termed the complete DiGeorge Syndrome and then resembles SCID (see Severe Combined Immunodeficiency (SCID): an overview”). The 22q11 deletion is associated with several abnormalities, the most notable are cono-truncal cardiac abnormalities, a hypoplastic thymus gland, and parathyroid hypoplasia with hypocalcemia. Only a minority of DiGeorge patients present with this triad; many others present with a characteristic clinical appearance but minimal immunologic defects.

DiGeorge Syndrome should be suspected in all infants with congenital heart disease especially those with interrupted aortic arch, truncus arteriosus, atrial or ventricular septal defects or vascular ring. The presence of cyanosis, heart murmur, oxygen desaturation, respiratory distress, or feeding problems suggest heart disease. Seizures, hypocalcemia, and an absent thymic shadow on chest imaging, or lymphopenia may be present. Newborns with the complete DiGeorge syndrome with profound lymphopenia are identified by newborn TREC screening.

Much more common is partial DiGeorge syndrome with phenotypic features of low-set folded ears, slanted eyes, hypertelorism, a shortened philtrum, small mouth, and tapered fingers. Hypoparathyroidism with hypocalcemia and congenital heart disease are variable. Some infants have early onset of autoimmune disease.

The work-up for early diagnosis of DiGeorge Syndrome includes immune evaluation, including immunoglobulin levels, T cell subsets, lymphocyte function, thymic imaging, cardiac evaluation and chromosomal analysis for 22q11 deletion on the patient and parents.

2. Other combined immunodeficiencies with chromosome abnormalities

Deletions of chromosome 10p13-p14. These patients have a phenotype similar to DiGeorge syndrome with additional problems of deafness and renal abnormalities. (See “DiGeorge syndrome: Epidemiology and pathogenesis”). Patients with a clinical picture of DiGeorge syndrome that do not have a 22q11 deletion should be tested for GATA3 mutations (50).

Down syndrome (Trisomy 21) These patients have a mild combined immunodeficiency, without serious infection until later in life. They have a mild thymic dysplasia, an increased incidence of cancer and a predisposition to autoimmunity (see “Down syndrome: Clinical Features and diagnosis”).

ICF syndrome is an autosomal recessive syndrome comprised of Immunodeficiency, Centromeric instability and Facial anomalies (see “Syndromic immunodeficiencies”). The defects can affect multiple chromosomes and include deletions, breaks and interchanges. The immunodeficiency may appear early; stem cell transplants have corrected the immune deficiency.

Partial deletion of chromosome 4p (Wolf-Hirschhorn Syndrome) patients have growth failure, microcephaly, mental retardation, ocular hypertelorism and antibody defects. (See “Syndromic immunodeficiencies”).

Partial deletion of Chromosome 18 These infants have severe retardation, multiple facial abnormalities and failure to thrive. Some patients have IgA deficiency.

Others Several other chromosomal abnormalities have subtle immune defects adding to their propensity to infection (See “Syndromic immunodeficiencies.”)

3. Wiskott-Aldrich syndrome

Wiskott Aldrich syndrome is an X-linked disorder characterized by thrombocytopenia, small platelets, early onset of eczema and a combined immunodeficiency due to a mutation of the WASP gene on the X chromosome (see “Wiskott-Aldrich syndrome.”). These infants may present in infancy with petechiae, melena, soft tissue bruising or bleeding after circumcision. The T-cell deficiency may result in Pneumocystis infection, meningitis, viral infections or thrush. Immunoglobulins after 6 months of age show an elevated IgG and IgA, low IgM and poor responses to polysaccharide antigens such as isoagglutinins. T cells are normal in number but have decreased function. Treatment consists of skin care, platelet transfusions, immunoglobulin therapy and stem cell transplantation. Some patients with the same genetic defect have only thrombocytopenia (X-linked thrombocytopenia) or X-linked neutropenia.

4. Other combined immunodeficiencies with cutaneous abnormalities

Chediak-Higashi Syndrome is an autosomal recessive syndrome with recurrent infections, oculocutaneous albinism, progressive neurodegeneration, mild coagulation abnormalities and a lymphoma-like accelerated phase (see “Chediak-Higashi syndrome”). Such patients have giant granules in their phagocytic cells, neutropenia, diminished NK and T-cell cytotoxicity and a predisposition to hemophagocytic lymphohistiocytosis.

Comel-Netherton Syndrome is associated with congenital ichthyosis, often resembling eczema (51). The patients have brittle (bamboo) hair, severe atopy, skin and respiratory infections and are often misdiagnosed with Wiskott-Aldrich syndrome They have a defect in the serine peptidase inhibitor Kazal type 5 gene (SPINK5) .

Hypohidrotic/Anhidrotic Ectodermal Dysplasia with immune deficiency (EDA-ID) is characterized by absent or few sweat glands, thin sparse hair and hypodontia (please see “The Genodermatoses.”) The increased susceptibility to infection is due to both cellular and antibody defects, the latter resembling a hyper-IgM phenotype. EDA-ID can be due to either X-linked recessive or autosomal dominant mutations of the genes for the NF- κ B essential modulator (NEMO) .

Dyskeratosis Congenita is an X-linked disorder characterized by skin pigmentation, erythroderma, nail dystrophy, mucosal leukoplakia and early marrow failure (see “Inherited aplastic anemia in children and adolescents”).

Griselli syndrome patients have partial albinism, grey hair, lymphohistiocytosis, thrombocytopenia, neutropenia and neurologic abnormalities (see “Syndromic immunodeficiencies”).

Acrodermatitis Enteropathica is characterized by early onset of diarrhea, dermatitis and alopecia due to a hereditary defect in zinc metabolism (please see “Zinc deficiency and supplementation in children and adolescents”).

DOCK8 deficiency is an autosomal recessive hyper-IgE syndrome associated with mild lymphopenia and susceptibility to cutaneous viral and mycobacterial infections (48) (see “Combined Immunodeficiencies”). It has been identified by newborn screening because of the lymphopenia (52).

Hereditary multiple intestinal atresia. These infants have atretic lesions throughout the gastrointestinal tract associated with decreased T cells and hypogammaglobulinemia. Several families have been described and a gene mutation of TTC7A abnormality has been identified in some cases (53).

5. Hyper-IgM syndromes (class switch recombination deficiencies)

Most hyper-IgM patients (e.g) have an X-linked disorder (hyper IgM type 1 or HIGM1) with a defect in class-switching from IgM synthesis to IgG synthesis along with a cellular immune defect (See “Hyperimmunoglobulin M syndromes”). They have a mutation of the CD40 ligand (CD154) on T cells that activates the B-cell CD40 to initiate class switching for IgG synthesis.

These patients have normal or elevated IgM levels and low levels of IgA and IgG, masked in the newborn period by trans-placental maternal IgG antibody. These patients also have neutropenia and a cellular immunodeficiency that increases neonatal susceptibility to *Pneumocystis jiroveci* infection. Evaluation includes immunoglobulin levels, analysis of CD40L expression, T cell enumeration and function and mutation analysis. Early stem cell transplantation is curative.

Four other hyper-IgM variants have been identified. HIGM2 is an autosomal recessive illness due to a defect in the enzyme activation-induced cytidine deaminase (AID) without neutropenia and less severe T cell deficiency. HIGM3 is due to CD40 deficiency on B cells with normal T cell quantity and quality. HIGM4 is a milder form of HIGM3 with a defect downstream from the AID enzyme and HIGM5 with uracil glycosylase (UNG) deficiency resembles a mild form of HIGM-2 and -4 defects.

6. Mucocutaneous Candidiasis

This syndrome encompasses several disorders characterized by persistent or recurrent *Candida* infections of the mucous membranes, nails and skin (please see “Mucocutaneous candidiasis”). Most infections are refractory to topical antifungals but not associated with systemic candidiasis. Among the several genetic forms of the disorder and the best described is the Autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy (APECED) Syndrome. A growing list of genetic disorders predisposes to candidiasis, including defects in the Dectin-1 C-type lectin receptor, CARD- and STAT-signaling pathways as well as autoantibodies to the cytokines IL-17 and IL-22 (54). Only a few patients will present in the first months of life, but early presentations have occurred in familial candidiasis. Most children have normal levels of lymphocytes but are anergic to *Candida* antigens.

7. Ataxia-Telangiectasia

This and related disorders have undue sensitivity to radiation with genomic instability. Early recognition is imperative to avoid radiation exposure. All are recessive disorders with distinctive clinical features. The most common of these disorders is ataxia-telangiectasia, associated with

an ataxic gait, increased susceptibility to infection a combined immunodeficiency including IgA deficiency, and an increased incidence of malignancy (see "Ataxia-telangiectasia"). Several of these infants have been identified by neonatal screening despite the presence of some T cells (54a). Most are not diagnosed in the neonatal period as they lack the characteristic clinical findings. They can be identified by genetic tests for a mutated ATM gene at the11q22 locus.

8. Other DNA Repair Defects

Nijmegen breakage syndrome patients have microcephaly, growth retardation, bird-like facies with a receding forehead and mandible, large ears, and a long nose. They may have vitiligo and a mild combined immunodeficiency. (See "Nijmegen breakage syndrome.")

Bloom syndrome patients have distinct facial features with narrow faces, prominent nose, micrognathia and hyperpigmented or depigmented macules. Several of these patients have been identified by newborn screening (See "Bloom syndrome.").

Others Over 10 other chromosomal breakage syndrome have been identified, most with subtle immune deficiencies and many with hematologic abnormalities and cancer predisposition (see "Bloom syndrome").

9.. Skeletal dysplasias with growth failure and combined immunodeficiency

Cartilage hair hypoplasia is an autosomal recessive form of short-limbed dwarfism (metaphyseal chondrodysplasia) fine sparse hair and variable immunodeficiency (See "Cartilage-hair hypoplasia"). First described in the Amish, it occurs in other ethnic groups with a high incidence of consanguinity. It can be recognized at birth by the morphologic skeletal abnormalities and fine sparse hair.

Schimke immune-osseous dysplasia with growth failure due to spondylepiphyseal dysplasia has associated renal failure and defective cellular immunity (See "Syndromic immunodeficiencies.")

Growth hormone insensitivity due to STAT5B is associated with growth failure, pulmonary disease and a T cell deficiency (see "Pulmonary complications of primary immunodeficiencies.")

9 Metabolic defects with combined immunodeficiency

Purine Nucleoside Phosphorylase (PNP) deficiency is an autosomal recessive combined immunodeficiency associated with an enzyme that prevents the buildup of levels of deoxguanosine triphosphate which is toxic to lymphocytes. Patients with PNP deficiency also have very low levels of uric acid. Most cases present after three months of age. Clinical features include infections and neurologic abnormalities. Laboratory features include lymphopenia and B cell dysregulation (see "Purine nucleoside phosphorylase deficiency.")

Branched Chain Aminoacidemias

These inborn errors of metabolism include methylmalonic acidemia, propionic acidemia and isovaleric acidemia; they present with metabolic acidosis, vomiting and failure to thrive. Newborns and infants with these metabolic defects have variable lymphopenia, antibody defects and early onset of infection (55-57)

PHAGOCYTE DEFECTS

G. Neutropenic syndromes

The WBC count in newborns is usually somewhat higher than in older subjects (See "Overview of neutropenia in children and adolescents"). Nevertheless, neutropenia is a common feature in newborns and young infants. Mild neutropenia is defined as a neutrophil count 1000-1500cells/ μ l, moderate neutropenia 500-1000 cells/ μ l, and severe neutropenia <500cells/ μ l. Life-threatening, very severe neutropenia (e.g., <100 cells/ μ l), should prompt treatment. Neutropenia can be divided into non-genetic and genetic causes: the latter group are primary immunodeficiencies, many of which are manifest at or shortly after birth (see "Congenital neutropenia").

Non-genetic neutropenias

1. Benign neutropenia. Neutropenia unassociated with infection or other illness is common in the newborn period and often identified by a routine laboratory study. The causes are multiple including prematurity, maternal hypertension, multiple births, Rh incompatibility, twin-twin transfusions, or may be familial (see "Overview of neutropenia in children and adolescents"). Patients with benign neutropenia usually demonstrate resolution within days and have adequate neutrophil marrow reserves that are released during infections.

2. Autoimmune and isoimmune neutropenia Passively acquired autoimmune neutropenia is associated with past or present maternal autoimmune neutropenia. The maternal autoantibody, usually of broad specificity, crosses the placenta inducing destruction of the infant's white blood cells. Isoimmune neutropenia of infancy, analogous to Rh sensitization, occurs when the mother develops an antibody to one or more of her unborn infant's leukocyte antigens inherited from the father which she does not share; these antibodies cross the placenta inducing immune destruction of newborn cells. Unlike Rh sensitization, isoimmune neutrophil sensitization and illness may occur in the initial pregnancy (58) (See "Immune neutropenias.")

3. Drug-induced neutropenia may occur in newborns treated with multiple drugs (see "Drug allergy: Classification and clinical features.")

4. Neutropenia of infection Neutropenia secondary to serious infections such as sepsis, abscesses, or necrotizing enterocolitis, is the most serious form of neonatal neutropenia. Its presence is a poor prognostic sign and may reflect excess consumption, marrow exhaustion, and/or the tendency of stimulated neonatal monocytes to produce large amounts of interleukin-6 (IL-6), a cytokine that inhibits neutrophil migration to tissue sites. Congenital infection and certain viral infections (e.g. parvovirus, cytomegalovirus) may also result in neutropenia.

Genetic Neutropenias

If the cause of the neutropenia persists for several days, is severe, and unexplained by any of the above reasons, a hereditary neutropenia must be suspected.

5. Kostmann syndrome, often referred to as severe congenital neutropenia (SCN), is associated with increased apoptosis of myeloid cells. Severe neutropenia (ANC < 200 cells/ μ l) is present at birth or in the first weeks of life, often accompanied by infection. The bone marrow shows normal or decreased cellularity with a myeloid arrest at the promyelocyte/myelocyte stage. Serious infection may occur before a diagnosis is established. These are usually staphylococcal or streptococcal infections resulting in pneumonia, cellulitis, or septicemia.

Kostmann syndrome is usually associated with an autosomal-recessive mutation of the HAX 1 gene but can also be associated with an autosomal dominant ELANE gene mutation or an X-linked recessive WASP gene mutation (see "Congenital neutropenia").

6. Cyclic Neutropenia is associated with intermittent neutropenia lasting for about a week and recurring every 14 to 35 days. It is often associated with fever and infections concomitant with the neutropenia. Cyclic neutropenia results from an autosomal dominant defects in the ELANE gene encoding neutrophil elastase that are distinct from mutations causing Kostmann syndrome (See “Cyclic neutropenia.”)

Less common genetic neutropenias include the following disorders:

7, Less common genetic neutropenias

Chediak-Higashi syndrome is an autosomal recessive disorder of a lysosomal trafficking regulator protein with oculocutaneous albinism that may present in infancy with severe infection “See “Chediak-Higashi syndrome.”)

Shwachman-Diamond-Syndrome is a bone marrow failure syndrome characterized by intermittent or persistent neutropenia and is associated with exocrine pancreatic dysfunction and growth failure with metaphyseal dysplasia, rib and thoracic abnormalities and recurrent infections (59) (see “Schwachman-Diamond syndrome”).

Glycogen storage disease type IB is an autosomal recessive disorder of glycogen metabolism, presenting with perioral and perianal infections, neutropenia, abscesses, inflammatory bowel disease, epistaxis, hepatomegaly, hypoglycemic seizures and lactic acidosis (See “Glucose-6-phosphatase deficiency (glycogen storage disease 1)”).

Barth Syndrome is characterized by muscular hypotonia, seizures, dilated cardiomyopathy, neutropenia, and lactic acidosis (60,61). As with other mitochondrial diseases, there may be prematurity and/or intra-uterine growth retardation. It is an X-linked disorder with mutations in a gene (G4.5) that encodes so-called tafazzins proteins involved in cardiolipin metabolism, resulting in respiratory chain dysfunction and 3-methylglutaconic aciduria.

Cohen Syndrome is an autosomal recessive disorder caused by defects in the gene COH1 that is more common among the Finnish population. It presents with microcephaly, pigmentary retinopathy, and variable periods of granulocytopenia (61a)

Glucose-6-phosphatase deficiency is often associated with cardiac defects and urogenital anomalies as well as a prominent superficial venous pattern (62)., Patients manifest severe neutropenia (ANC < 500/ μ l) and intermittent thrombocytopenia.

Vacuolar Protein Sorting (VPS) 45 deficiency is characterized by nephromegaly, life-threatening infections, bone marrow fibrosis, extra-medullary hematopoiesis and severe neutropenia. Infants present with poor weight gain, hepatomegaly, and splenomegaly. Infectious agents are mainly Staphylococcus aureus and Aspergillus spp.. The syndrome is due to defects in the VPS 45 protein that regulates endosomal membrane trafficking resulting in an inability to form phagolysosomes (63).

Galactosemia presents in early infancy with jaundice, hepatomegaly, feeding problems and high risk of E coli sepsis. Granulocyte function, particularly chemotaxis, is impaired (see “Galactosemia: Clinical features and diagnosis”). Galactosemia is an autosomal recessive disorder of the gene for galactose-1-phosphate uridyl transferase that is often identified by newborn screening.

H. Chronic granulomatous disease (CGD)

CGD is a genetically heterogeneous disease characterized by life-threatening infection with specific bacteria and fungi leading to the formation of granulomata throughout the body (see “Chronic granulomatous disease: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis”). CGD results from mutations of the genes encoding the phagocyte NADPH oxidase crucial for phagocyte killing. Impairments in NADPH oxidase function lead to the intracellular survival of certain organisms (e. g. *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus*, *Burkholderia* (*Pseudomonas*) *cepacia*, *Serratia marcescens*, *Nocardia*), which, in turn, results in excess inflammation with granuloma formation and refractory infections of the lung skin, lymph nodes, liver and spleen. Older children may develop obstructive granulomas of the GI or GU tracts.

There are 5 different genetic forms of CGD all leading to defective NADPH oxidase deficiency. The most common is X-linked, resulting in a preponderance of male patients. The family history may be positive for affected siblings or relatives. The heterozygous mother of boys with X-linked CGD may have discoid lupus erythematosus, aphthous ulcers or photosensitivity. Patients with X-linked CGD may have the rare McLeod red blood cell phenotype (e.g., Kell-) and can be sensitized if transfused with Kell+ erythrocytes.

The dihydrorhodamine (DHR) dye reduction test of neutrophil NADPH oxidase function has largely replaced the nitroblue tetrazolium test as the key diagnostic procedure for CGD.

Other illnesses that can mimic CGD include cystic fibrosis and the Hyper IgE syndromes and rare other hereditary defects of neutrophil killing including neutrophil glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, and glutathione deficiency. Myeloperoxidase deficiency is common, but usually only manifests with clinical diseases if occurring concurrently with another conditions such as diabetes (Ref).

I. Neutrophil-specific granule deficiency

This disorder, previously termed lactoferrin deficiency, can present in infancy with vomiting, watery diarrhea and failure to thrive, *E. coli* sepsis, as well as cutaneous infections with ulcers and abscesses (see “Neutrophil-specific granule deficiency”). The diagnosis can be made by examining granulocytes in a peripheral blood smear, which show a lack of lactoferrin-containing specific granules, making it difficult to distinguish between neutrophils and eosinophils. The neutrophils have both chemotactic and bacterial killing defects.

J. Leukocyte adhesion deficiencies

The leukocyte adhesion deficiencies are a group of disorders characterized by recurrent bacterial infections and poor wound healing due to defects in neutrophil adhesion and movement (see “Leukocyte adhesion deficiency”). A characteristic feature is delayed separation of the umbilical cord. The umbilical cord stump usually separates within 30 days from birth. Other features include severe infections of the skin, respiratory tract, bowel and perirectal area with lack of pus formation at the site of infection. Biopsies of affected areas disclose absence of neutrophils despite a marked peripheral blood leukocytosis up to 100,000 cells/ μ l due to failure of margination to the walls of the blood vessels.

Leukocyte adhesion deficiency type 1 (LAD1) is due to defects in common β chain of the β 2 integrin (CD11a/CD18) which promotes leukocyte chemotaxis. LAD2 is due to defective ligands for selectins that promote leukocyte movement (LAD2, does not present in infancy), and LAD3 results from deficiencies of all β -integrins. LAD3 patients may present on a consanguineous background with a life-threatening bleeding disorder, including cerebral hemorrhage at birth,

RAC-2 Deficiency This neutrophil movement defect, associated with the early onset of soft tissue infection without pus formation is due to a mutated Ras-related Rho GTPase. RAC-2 is required for expression of selectins crucial for leukocyte rolling, chemotaxis and superoxide generation (63a).

IMMUNOREGULATORY DISORDERS

The immune response to a microbe is tightly regulated and quickly downregulated. Dysregulation may affect cytotoxic T-cells or NK-cells as in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, HLH) or regulatory T-cells (Tregs) as in the IPEX syndrome (Immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome) (64).

K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)

HLH is a life threatening syndrome characterized by uncontrolled proliferation of lymphocytes and histiocytes secreting multiple inflammatory cytokines causing a cytokine storm. HLH can be familial or secondary. Both forms may present in the neonatal period with high fever, vomiting, weight loss, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, liver failure, seizures and encephalopathy. Early recognition may be important to improve outcomes. Laboratory abnormalities include pancytopenia, hypertriglyceridemia, hypofibrinogenemia, elevated ferritin levels (>500µg/L), low natural killer (NK) activity and increased CD8 cytotoxic activity.

Familial HLH (FHL) can result from five different diseases subtypes (FHL-1 to FHL-5). It may also be a complication of other genetic immunodeficiencies including Griscelli syndrome, Chediak-Higashi syndrome or X-linked lymphoproliferative syndrome (XLP; see “Combined immunodeficiencies”). One variant of XLP, termed XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis) is due to a mutation of the BIRC4 gene, can present in infancy (see “X-linked lymphoproliferative syndrome”) (64a).

Secondary HLH can result from severe viral infection (e.g., CMV, EBV) rheumatic diseases or malignancy.

L. IPEX syndrome (Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked)

IPEX syndrome should be suspected in any infant who presents with the triad of enteropathy, autoimmune endocrinopathy (e.g. neonatal diabetes), and dermatitis (atopic dermatitis-like rash, diffuse erythema, alopecia, psoriasiform rashes). It is caused by loss of function mutations of the gene encoding the FOXP3 transcription factor crucial for development and function of regulatory T-cells (Treg).

Family history may be positive for male neonates who died of severe metabolic derangements such as hypernatremic dehydration, metabolic acidosis, protein-losing enteropathy, and intractable diarrhea. The patients have allergic inflammation with eczema, food allergies, eosinophilia and elevated IgE. Histopathologic findings in gastrointestinal tract biopsies may vary and are non-specific. Autoimmune hepatitis or thyroiditis are often present.

IPEX-like syndromes. These syndromes share the same clinical features as IPEX except that the age of onset is more variable and females may be affected. IPEX-like syndrome has been associated with atypical SCID, Signal Transducers and Activators of Transcription (STAT)-1, STAT5b and CD25 deficiencies, and Neonatal-onset multisystem Inflammatory Disease (NOMID)/Chronic Infantile Neurologic Cutaneous and Articular (CINCA). Other enteropathies

must be excluded such as those due to infections, food-induced enteropathy, celiac disease, and eosinophilic enteropathy.

DEFECTS OF INNATE IMMUNITY

These disorders include hereditary defects in receptor activation or the downstream signaling pathways by which microorganisms trigger inflammation or an adaptive immune response. They also include defects of specific cells (such as monocytes and NK cells) or the spleen

M. NEMO deficiencies

NEMO (nuclear factor- κ B essential modulator) is a key signaling component following Toll-like receptor ligation; it activates cytoplasmic NF- κ B to enter the nucleus and activate multiple genes affecting the inflammatory and immune responses (see “Toll-like receptors: Roles in disease and therapy.”). NEMO comprises three components termed inhibitors of NF- κ B kinase-IKKs. Each is controlled by separate genes: IKK- γ , (but not IKK- α and IKK- β), is on the X chromosome.

Infants with a NEMO mutation may present like a SCID syndrome with severe bacterial, atypical mycobacterial or viral infections leading to gastrointestinal, pulmonary or skin infections (65) (see “Combined immunodeficiencies.”). One distinctive clinical presentation is X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency characterized by conical or absent teeth, fine, sparse hair, and absent or few sweat glands. NEMO may present as a hyper IgM syndrome in older infants (see “Combined immunodeficiencies”) . Other NEMO defects are inherited in an autosomal-recessive fashion (IKK α , IKK β) .

N. Toll-like receptor signaling defects (IRAK-4, TLR3, MyD88, UNC93B deficiency)

Infants suffer from severe, potentially fatal, infections such as cellulitis, arthritis, meningitis, organ abscesses, and osteomyelitis usually with Staphylococci or Streptococci). A peculiar finding is the absence of inflammation with normal leukocyte counts and acute phase reactants like C-reactive protein (65), see “Toll-like receptors: roles in disease and therapy.” One of these defects, UNC93B deficiency, is associated with unusual susceptibility to early onset herpes simplex-1 encephalitis (66).

O. LUBAC deficiency

Mutations in HOIL1, a component of the Linear ubiquitination chain assembly complex (LUBAC) cause a fatal disease characterized by chronic autoinflammation, recurrent episodes of fever, lasting up to 15 days, invasive bacterial infection (pneumococci, Haemophilus influenzae) hepatosplenomegaly and muscular amylopectinosis (later in childhood) (67).

P. Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases

Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases include Interferon- γ receptor-1 and -2 deficiencies, IL-12, IL23 receptor β 1 chain deficiency, IL-12P40 deficiency, autosomal dominant STAT1 deficiency, autosomal dominant IRF8 deficiency, IGS15 deficiency, autosomal dominant GATA2 deficiency, and autosomal recessive IRF8 deficiency.

The hallmark of these diseases is the early onset of potentially overwhelming infection with Bacillus Calmette-Guérin (BCG), other environmental non-tuberculosis mycobacteria (NTM), other intracellular pathogens (non-typhoid salmonella) or viral infection (see, Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases: an overview.”)

Neonates and infants may present with impressive generalized cutaneous lesions, abdominal tenderness and hepatosplenomegaly. BCG infections will present within weeks or months of BCG immunization. Disease severity depends on the degree of abnormality of the Interferon γ pathway (Interferon γ receptor, STAT1). A unique finding may be the absence of circulating monocytes, the MonoMAC syndrome associated with a GATA2 transcription factor mutation necessary for myelopoiesis (see Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases: Specific defects.”)

Q. Natural killer (NK) cell deficiencies

NK-cell deficiencies can be either classical NK-cell deficiency lacking NK-cells or functional NK-cell deficiency with normal numbers of NK-cells but absent or severely decreased NK-cell function. (see “NK-cell deficiency syndromes: Clinical manifestations and diagnosis.”) NK-cell deficiencies should be considered in neonates and infants with severe or atypical herpes infections.

R. Isolated congenital asplenia (ICAS)

Neonates or young infants with overwhelming sometimes fatal, pneumococcal sepsis or meningitis, otitis, and arthritis should be screened by abdominal ultrasound for the spleen and red blood cell Howell-Jolly bodies in the peripheral blood smear (See “Clinical features and management of sepsis in the asplenic patient.”) The disease is often familial (68, 69

COMPLEMENT DEFICIENCIES

S. Complement factor deficiencies

Variability in complement expression in newborns includes normal ontogeny (development) of complement expression, common genetic variants and rare deficiencies. There is age-dependent maturation of the complement system such that complement hemolytic 50 (CH50) values for preterm subjects at GA 26-27 weeks and term neonates are 32-36% and 59% of adult controls respectively (52). Mannose binding lectin (MBL) levels in plasma are highly variable due to well-characterized common hereditary mutations, which affect up to 40% of the population (67, 68). Neonates with infections or sepsis have lower average levels of MBL or increased representation of genetic deficiency of MBL than healthy counterparts (74-76). New inherited disorders of the other complement components are rarely identified in neonates without a family history of a complement deficiency. In neonates with a positive family history and severe infections due to encapsulated bacteria such as streptococci, meningococci or *Haemophilus influenzae* type B, tests for a complement defect should be done (70) (please see “Overview and clinical assessment of the complement system.”). Except for X-linked properdin deficiency, complement defects are inherited in an autosomal recessive pattern.

T. Complement regulatory protein deficiencies

In a neonate or infant with severe renal disease, thrombocytopenia, microangiopathic hemolysis and a positive family history, atypical hemolytic uremic syndrome should be suspected, usually due to uncontrolled activation of the alternative complement pathway (see “Complement-mediated hemolytic uremic syndrome.”) Mutations may affect factor H, CD46 (complement regulatory protein), factor I, factor C3, diacylglycerol kinase epsilon (DGKE), or plasminogen. Treatment includes plasma or Eculizumab, a monoclonal antibody to C5 (71, 72).

References

1. Stiehm ER, Fudenberg HH. Serum levels of immune globulins in health and disease: a survey. *Pediatrics*. 1966; 37:715-27.
2. Cates KL, Goetz C, Rosenberg N, et al. Longitudinal development of specific and functional antibody in very low birth weight premature infants. *Pediatr Res* 1988; 23: 14-22.
3. Kim D, Niewiesk S. Sidestepping maternal antibody: a lesson from measles virus vaccination. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011; 7: 557-9
4. van den Biggelaar AH, Pomat WS. Immunization of newborns with bacterial conjugate vaccines. *Vaccine*. 2013; 31:2525-30.
5. Denny T, Yogev R, Gelman R, et al. Lymphocyte subsets in healthy children during the first 5 years of life. *JAMA*. 1992; 267:1484-8.
6. Erkeller-Yuksel FM, Deneys V, Yuksel B, et al. Age-related changes in human blood lymphocyte subpopulations. *J Pediatr*. 1992;120: 216-22
7. Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA. Immunodeficiency disorders: General considerations in Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA editors, *Immunologic disorders in Infants and Children*, edition 5, Elsevier, Philadelphia 2005 p 311.
8. Puck JM. Laboratory technology for population-based screening for severe combined immunodeficiency in neonates: the winner is T-cell receptor excision circles. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129: 607-16.
9. Kwan A, Church, JA, Cowan MJ, MD, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California: Results of the first 2 years. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132;140-50.
10. Ofer L. Innate immunity of the newborn: Basic mechanisms and clinical correlates. *Nature Reviews* 2007; 7:379-90.
11. McGreal EP, McGreal EP, Hearne K, et al.. Off to a slow start: Under-development of the complement system in term newborns is more substantial following premature birth. *Immunobiology*. 2012; 217:176-86.
12. Forman ML, Stiehm ER. Impaired opsonic activity but normal phagocytosis in low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 1969; 23;281: 926-31.
13. Levy O. A Pediatric Perspective on Antimicrobial Proteins and Peptides: Expression, Function, and Clinical Relevance. In: Gallo RL, editor. *Antimicrobial Peptides in Human Health and Disease*. Norfolk, U.K.: Horizon Bioscience; 2005. p. 305-29.
14. Strunk T, Doherty D, Richmond P et al et al. Reduced levels of antimicrobial proteins and peptides in human cord blood plasma. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94:F230-1.
15. Pettengill M, Robson S, Tresenriter M, et al. Soluble ecto-5'-nucleotidase (5'NT), alkaline phosphatase, and adenosine deaminase (ADA1) activities in neonatal blood favor elevated extracellular adenosine. *J Biol Chem*. 2013.288: 27315-26.
16. Tosi M. Normal and impaired immunologic responses to infection. In Feigin and Cherry's *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, Edition 7. Edited by Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL et al. Elsevier 2014 pp 22-64

17. Carr R. Neutrophil production and function in newborn infants. *Br J Haematol.* 2000; 110: 18-28.
18. Kollmann TR, Levy O, Montgomery RR, et al. Innate immune function by Toll-like receptors: distinct responses in newborns and the elderly. *Immunity.* 2012; 37: 771-83.
19. Willems F, Vollstedt S, Suter M. Phenotype and function of neonatal dendritic cells. *European J Immunol.* 2009;39: 26-35..
20. Zaghouani H, Hoeman CM, Adkins B. Neonatal immunity: faulty T-helpers and the shortcomings of dendritic cells. *Trends Immunol.* 2009 ;30 : 585-.
21. Grazioli S, Bennett M, Hildebrand KJ et al. Limitation of TREC-based newborn screening for ZAP70 severe combined immunodeficiency *Clin Immunol.* 2014; 153: 209-210.
22. Kuo CY, Chase J, Garcia-Lloret M et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency does not identify bare lymphocyte syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131: 1693-5.
23. Borte S, Von Dobein U, Fasth A et al. Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR. *Blood* 2012;119:2552-55.
24. Esposito S, Bosis S, Morlacchi L, et al. Can infants be protected by means of maternal vaccination? *Clin Microbiol Infections* 2012;18 (Suppl 5), 85-92.
25. Kavelaars A, van der Pompe A, Bakker JM, et al. Altered immune function in human newborns after prenatal administration of betamethasone: Enhanced natural killer cell activity and decreased T cell proliferation in cord blood. *Pediatr Res* 1999 ;45: 306-312.
26. Klink DT, van Elburg, RM, Schreurs MWJ, et al. Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development. *Clin Developmental Immunol* 2008, article ID 271363, .
27. Ammann AJ, Wara DW, Cowan MJ, et al. The DiGeorge syndrome and the fetal alcohol syndrome. *Am J Dis Child.* 1982;136: 906-8.
28. Kobayashi RH, Hyman CJ, Stiehm ER. Immunologic maturation in an infant born to a mother with agammaglobulinemia. *Am J Dis Child.* 1980; 134: 942-4.
29. Ferguson AC, Lawlor GJ Jr, Neumann CG, et al. Decreased rosette-forming lymphocytes in malnutrition and intrauterine growth retardation. *J Pediatr.* 1974; 85:717-23.
30. Ferguson AC. Prolonged impairment of cellular immunity in children with intrauterine growth retardation. *J Pediatr.* 1978; 9: 52-6.
31. Sharma AA, Jen R, Butler A, et al. The developing human preterm neonatal immune system: A case for more research in this area. *Clin Immunol* 2012;145: 61-68.
32. D'Angio CT. Active immunization of premature and low birth-weight infants: a review of immunogenicity, efficacy, and tolerability. *Pediatr Drugs.* 2007; 9: 17-32.
33. Cates KL, Rowe JC, Ballow M. The premature infant as a compromised host. *Curr Probl Pediatr.* 1983; 13: 1-63.

34. Ballou M, Cates KL, Rowe JC, et al. Development of the immune system in very low birth weight (less than 1500 g) premature infants: concentrations of plasma immunoglobulins and patterns of infection. *Pediatr Res.* 1986;20:899.
35. Ballou M, Cates KL, Rowe JC, et al. Peripheral blood T-cell subpopulations in the very low birth weight (less than 1500 g) infant: *Am J Hematol* 1987; 24: 85-92.
36. Cates KL, Goetz C, Rosenberg N, et al. Longitudinal development of specific and functional antibody in very low birth weight premature infants. *Pediatr Res.* 1988;23:14-22.
37. Thorne SA, Hooper J, Kemp M, et al. Gastro-intestinal protein loss in late survivors of Fontan surgery and other congenital heart disease. *Eur Heart J.* 1988;19: 514-20.
38. Rocha G. Pleural effusions in the neonate. *Curr Opin Pulm Med.* 2007; 13:305-11.
39. Karagol BS, Zenciroglu A, Gokce S, et al. Therapeutic management of neonatal chylous ascites: report of a case and review of the literature. *Acta Pediatr.* 2010; 99:1307-10.
40. Foo NH, Hwang YS, Lin Cc. et al. Congenital chylothorax in a late preterm infant and successful treatment with octreotide. *Pediatr Neonatol.* 2011; 52:297-301.
41. Mehrazma M, Otukesh H, Madani A, et al. Histopathologic and clinical findings of congenital nephrotic syndrome in Iranian children: a study of two centers. *Iran J Kidney Dis.* 2012; 6:426-31.
42. Cipe FC, Dogu F, D Guloglu D, et al. B-Cell subsets in patients with transient hypogammaglobulinemia of infancy, partial IgA deficiency, and selective IgM deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013;. 23:94-100..
43. Notarangelo LD. Functional T-cell immunodeficiencies (with T cells present). *Annu. Rev. Immunol.* 2013; 31:195-225.
44. Bakare N, Menschik D, Tiernan R, et al. Severe combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination: reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS). *Vaccine.* 2010; 14:6609-12..
45. Al-Zahrani D, Al-Ghoniaim A, Al-Mousa H, et al. Skeletal abnormalities and successful hematopoietic stem cell transplantation in patients with reticular dysgenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132: 993-6.
46. Jyonouchi S, McDonald-McGinn DM, Bale, S, et al. CHARGE (Coloboma, Heart Defect, Atresia Choanae, Retarded Growth and Development, Genital Hypoplasia, Ear Anomalies/Deafness) Syndrome and Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome: A Comparison of Immunologic and Nonimmunologic Phenotype Features. *Pediatrics* 2009; 123: e871-e877.
47. Felgentreff K, Perez-Becker R, Speckmann C et al. Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency. *Clinical Immunol* 2011; 141:73-82
48. Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, et al. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1092-8.
49. Bousfiha A, Jeddane L, Ailal F et al. A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside. *J Clin Immunol* 2013; 33; 1078-87.

50. Van Esch H, Groenen P, Nesbit MA et al. GATA3 haplo-insufficiency causes human HDR syndrome. *Nature*. 2000; 27: 406-419.
51. Renner ED, Hartl D, Rylaarsdam S, Young ML, et al. Comel-Netherton syndrome defined as primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124: 536.
52. Dasouki M, Okonkwo K, Ray, Aet al. Deficient T Cell Receptor Excision Circles (TRECs) in autosomal recessive hyper IgE syndrome caused by DOCK8 mutation: Implications for pathogenesis and potential detection by newborn screening. *Clin Immunol*. 2011 ;141: 128-32.
53. Ali YA, Rahman S, Bhat V. et al. Hereditary multiple intestinal atresia (HMIA) with severe combined immunodeficiency (SCID): a case report of two siblings and review of the literature on MIA, HMIA with immunodeficiency over the last 50 years. *BMJ Case Rep*. 2011;9:2011.
54. Kisand K, Peterson P. Autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal dystrophy and other primary immunodeficiency diseases help to resolve the nature of protective immunity against chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Pediatr*. 2013; 25:715-21.
- 54a. Mallott J, Kwan A, Church J et al. Newborn screening for SCID identifies patients with ataxia telangiectasis *J Clin Immunol*. 2013; 33: 540-9.
55. Wong SN, Low LC, Lau YL, et al. Immunodeficiency in methylmalonic acidaemia. *J Pediatr Child Health*. 1992; 28: 180-3.
56. Raby RB, Ward JC, Herrod HG. Propionic acidaemia and immunodeficiency. *J Inherit Metab Dis*. 1994; 17:250-1.
57. Kelleher JF Jr, Yudkoff M, Hutchinson R, et al. The pancytopenia of isovaleric academia. *Pediatr*. 1980; 65: 1023-7.
- 58 (15). Del Vecchio A, Christensen RD. Neonatal neutropenia: what diagnostic evaluation is needed and when is treatment recommended? *Early human development*. 2012;88 Suppl 2: S19-24.
59. (16)Keogh SJ, McKee S, Smithson SF, et al. Shwachman-Diamond syndrome: a complex case demonstrating the potential for misdiagnosis as asphyxiating thoracic dystrophy (Jeune syndrome). *BMC pediatrics*. 2012; 12: 48.
60. (17)Ferri L, Donati MA, Funghini S, et al. New clinical and molecular insights on Barth syndrome. *Orphan Journal Rare Dis*. 2013; 8: 27.
61. (18)Roberts AE, Nixon C, et al. The Barth Syndrome Registry: distinguishing disease characteristics and growth data from a longitudinal study. *Amer J Medical Genetics Part A*. 2012; 158A: 2726-32.
- 61a Kolehmainen J, Wilkinson R, Lehesjoki AE et al. Delineation of Cohen syndrome following a large-scale genotype-phenotype screen. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 122-7.
- 62.(19.) Banka S, Newman WG. A clinical and molecular review of ubiquitous glucose-6-phosphatase deficiency caused by G6PC3 mutations. *Orphan Journal Rare Dis* 2013; 8: 84.
- 63.20). Vilboux T, Lev A, Malicdan MC, et al. A congenital neutrophil defect syndrome associated with mutations in VPS45. *New Engl J Med* 2013; 369: 54-65.

63a Carstanjen D, Yamacuchi A, Koorneef A et al. Rac2 regulates neutrophil chemotaxis, superoxide production, and myeloid colony formation through multiple distinct effector pathways. *J Immunol* 2005; 174: 4613-4620.

64. (21) Bode SF, Lehmborg K, Maul-Pavicic A, Vraetz T, Janka G, Stadt UZ, Ehl S.

Recent advances in the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis.

Arthritis Res Ther. 2012 Jun 8;14(3):213. doi: 10.1186/ar3843. Review.

64a Marsh RA Madden L, Kithen BJ et al. XIAP deficiency: a unique primary immunodeficiency best classified as X-linked familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and not as X-linked lymphoproliferative disease. *Blood* 2010; 116: 1079

65. Picard C, Casanova J-L, Puel A. Infectious disease in patients with IRAK-4, MyD88, NEMO, or IκBκ deficiency *Clin Microbiol Rev* 2011; 24: 490-97.

66. Zhang SV, Abel L, Casanova JL. Mendelian predisposition to herpes simplex encephalitis. *Handbook Clin Neurol* 2013; 112: 1091-7.

67. Boisson B, Laplantine E, Prando C, Giliani S, Israelsson E, Xu Z, et al. Immunodeficiency, autoinflammation and amylopectinosis in humans with inherited HOIL-1 and LUBAC deficiency. *Nature Immunol.* 2012; 13: 1178-86.

68. Mahlaoui N, Minard-Colin V, Picard C et al Isolated congenital asplenia: a French nationwide retrospective survey of 20 cases. *J Pediatr.* 2011; 158: 142-8.

69. Bolze A, Mahlaoui, Byun M et al. Ribosomal protein SA haploinsufficiency in humans with isolated congenital asplenia. *Science* 2013; 340: 976-8.

70 (23). Mahmoudi M, Mollnes TE, Kuijpers T, et al. Complement deficiencies. In: Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo L, editors. *Primary Immunodeficiency Diseases - Definition, Diagnosis and Management*: Springer; 2008. p. 235-49.

71. Besbas N, Gulhan B, Karpman D et al. Neonatal onset atypical hemolytic uremic syndrome successfully treated with eculizumab. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28: 155-8.

72. Eculizumab as First-line therapy for atypical hemolytic-uremic syndrome. *Pediatrics* 2014; 133: 2013: e1759-73.

Summary and Recommendations

1. Infants have a high incidence of infection in the first 3 months of life. These can be acquired in utero, at the time of birth, or in early infancy. All infants have a physiologic immune deficiency which can be aggravated by an additional secondary immunodeficiency as a result of poor maternal health, pregnancy complications, birth events (including prematurity) and early illness. In addition, some infants have a genetic (primary) immunodeficiency that is manifested shortly after birth. These primary and secondary immune defects can affect innate (e.g., granulocyte or pattern recognition receptor-mediated) or acquired (e.g., humoral antibody or cellular) immunity-- alone or in combination.

2. Features suggestive of immunodeficiency include family history of immunodeficiency, maternal illness (infection, autoimmunity, hypertension), immunosuppressive medications,

tobacco, alcohol or illegal drug use), adverse birth events (prematurity, amnionitis, small for gestational age), unusual postnatal infection (regarding infectious agent, duration, complications, response to treatment), heart or lung disease, thrush, hepatosplenomegaly desquamating rash, failure to thrive, syndromic appearance, and/or abdominal distention.

3. Laboratory features suggestive of immunodeficiency include abnormal newborn severe combined immunodeficiency (SCID) screening tests (low TRECs indicating severe lymphopenia), abnormal CBC (lymphopenia, neutropenia, thrombocytopenia), abnormal liver tests, hypoalbuminemia, and and/low immunoglobulin levels.

4. Multiple blood tests are available to pinpoint or exclude an immunodeficiency. Measuring antibodies is not yet helpful because of transfer from the mother or because they cannot yet be produced in sufficient amounts. Particularly valuable are culture or molecular tests to diagnose infection in the infant and the mother, CBC, chromosome analysis, and T and B cell enumeration by flow cytometry. These procedures will usually exclude or suggest a diagnosis of newborn immunodeficiency or determine which group of disorders should be explored for a definitive diagnosis. Given the growing range and complexity of primary immunodeficiencies, increasing sophistication of potential evaluation (including whole exome sequencing), and increasing number of immunomodulatory modalities, early consultation with a Pediatric Immunologist is highly recommended.

5. Categories of immunodeficiency disorders that occasionally present at birth or the first three months of life include antibody deficiencies, cellular (T-cell) deficiencies, neutropenic disorders, phagocyte deficiencies, immunoregulatory disorders, innate immune deficiencies and complement deficiencies.

6. Infants suspected of an immunodeficiency require special precautions to limit exposure to infection, avoid blood transfusions (if needed they should be from a CMV negative donor, leukodepleted and irradiated), avoid live vaccines and consider the need for prophylactic antibiotics. Referral to a tertiary center is recommended for advanced diagnosis and treatment, including stem cell transplants.

7. General treatments include antibiotics for infections, prophylactic antibiotics, immunoglobulin therapy and RSV prophylaxis. Some infants may benefit from nutritional or respiratory support. Genetic counseling is indicated if the disorder is familial or associated with a mutation. Specific therapies are dependent on precise diagnosis.

Table Most common immunodeficiencies presenting at birth or early infancy

Antibody deficiencies (IgG < 400mg/dl, severe <200 mg/dl)

Prematurity---Severe infection in infants less than 1500 gm

Physiologic Hypogammaglobulinemia of infancy---usually asymptomatic

Maternal hypogammaglobulinemia--- mother has untreated hypogammaglobulinemia, or on immunosuppression causing low B cells

Immunoglobulin Loss--- Surgery, blood drawing, diarrhea, exudative skin lesions

Congenital agammaglobulinemias---usually asymptomatic, IgG low after several months

Combined immunodeficiencies--- severe infection, IgG low after several months

Cellular (T cell) immunodeficiencies (CD3 Tcells < 500 cells/ μ l, severe <200 cells/ μ l)

Severe combined immunodeficiencies--- Thrush, diarrhea, failure to thrive, PCP pneumonia

DiGeorge Syndrome--- Outflow cardiac defects, typical facies, hypocalcemia, absent thymic shadow

Wiskott-Aldrich Syndrome—boys with bleeding, eczema, thrombocytopenia, respiratory infections

Hyper IgM syndromes: Respiratory infection (e.g., *Pneumocystis jirovecii* pneumonia), neutropenia, elevated IgM Hemolytic anemia

Mucocutaneous candidiasis--- early onset of thrush, esophagitis, skin infections, endocrinopathies

Neutropenia (Granulocytes < 500 cells/ μ l, severe < 200 cells/l)

Neutropenia due to maternal hypertension mild---- asymptomatic

Drug-induced neutropenia--- Various drugs, usually reversible, asymptomatic

Benign neutropenia---- moderate, asymptomatic, normalizes with infection

Severe congenital neutropenia---- Early onset of refractory infection

Cyclic neutropenia---- moderate or severe infections, often asymptomatic

Autoimmune or isoimmune neutropenia---maternal neutropenia, neutrophil antibodies, familial

Neutropenia of infection---Develops during severe infection of the newborn, poor prognostic sign

Other Phagocytic immunodeficiencies (T and B cell function normal, no neutropenia)

Chronic Granulomatous Disease--- Deep seated infections, abscesses, pneumonia, moderate leukocytosis

Leukocyte Adhesion Deficiency--- Marked leukocytosis, poor wound healing, delayed umbilical cord separation (>30days)

Immunoregulatory disorders

Mendelian susceptibility to Mycobacterial diseases--- Chronic BCG infection, environmental non-tuberculous mycobacteria

Hemophagocytic lymphohistiocytosis---- fever, vomiting, hepatosplenomegaly, seizures, liver failure

IPEX syndrome---- boys with enteropathy/colitis, diabetes, dermatitis

Innate immune defects

NEMO--- severe infections, sparse hair

Toll-like receptor (TLR) defects----severe bacterial infections (especially *Staphylococcus* and *pneumococcus*) with little or no fever or elevation of inflammatory markers

Congenital asplenia----overwhelming sepsis, other abnormalities

Natural killer cell deficiencies---severe herpes infections

Complement Deficiencies

Prematurity with opsonic defects: neonatal sepsis in infants < 1500 gm.

Regulatory protein deficiencies: hemolytic-uremic syndrome, renal failure, thrombocytopenia
Fini!

Anexo 10.

Intervenciones descartadas durante las rondas.

- Si el paciente está en buenas condiciones generales (asintomático) podrá cuidarse en casa, siempre y cuando exista la posibilidad de visitas domiciliarias por un pediatra. (descartada con KAPPA 0.826)
- Si el paciente está en buenas condiciones generales (asintomático) podrá cuidarse en casa, siempre y cuando se limpien regularmente con alcohol las paredes de la habitación donde estará el paciente en su domicilio. (descartada con KAPPA 0.826).
- Se debe administrar profilaxis antiviral con valganciclovir (5mg/kg/día una vez al día) todos los días a todos los pacientes hasta recibir tratamiento curativo. (descartada con KAPPA 0.753).
- Iniciar tratamiento con factor de transferencia además de la inmunoglobulina sustitutiva y los antibióticos profilácticos. (descartada con KAPPA 0.753).
- Realizar estudio de NBT o DHR en pacientes con sospecha de inmunodeficiencia grave en los primeros meses de vida. (descartada con KAPPA 0.753).
- Solicitar radiografías simples de huesos largos en todos los pacientes con sospecha o diagnóstico de SCID. (descartada con KAPPA 0.753).
- Solicitar serie esofago-gastro-duodenal y alteración de la mecánica de la deglución en todos los pacientes. (descartada con KAPPA 0.753).