



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

ISMAEL COSIO VILLEGAS

**Gravedad de las bronquiectasias en pacientes con
inmunodeficiencias primarias**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA

M. en C. NIDIA KAREN CASTILLÓN BENAVIDES

TUTORES DE TESIS:

DR. GANDHI FERNANDO PAVÓN ROMERO

DR. LUIS MANUEL TERÁN JUÁREZ

Ciudad de México, Agosto 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Juan Carlos Vázquez García
Director de enseñanza

Dra. Margarita Fernández Vega
Subdirectora de enseñanza

Dra. María del Carmen Cano Salas
Jefa del departamento de formación de posgrado

Dr. Luis Manuel Terán Juárez
Profesor titular de la especialidad en Alergia e Inmunología Clínica

Dr. Gandhi Fernando Pavón Romero
Asesor de tesis

Índice	Página
Agradecimientos y dedicatoria	1
Resumen	2
I. Marco teórico	3-15
II. Antecedentes	16-19
III. Justificación	20
IV. Objetivos	21
V. Materiales y métodos	22-23
VI. Resultados	24-35
VII. Discusión	36-41
VIII. Conclusión	42
IX. Bibliografía	43-47
X. Anexos	48-52

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

A mi madre por ser mi pilar y mi guía para ser una mejor persona, intente ser un poco de lo grande que es ella.

A mis hermanos (Raúl y Omar) por estar conmigo siempre, cuidarme y protegerme y siempre buscando una mejor versión de mí.

A mi tutor, maestro, adscrito, Dr. Gandhi Pavón, por tenerme paciencia y ayudarme a ser un buen médico y buena persona.

A mi jefe Dr. Luis Manuel Terán, por confiar en mí y considerarme parte de su laboratorio y servicio, gracias por la oportunidad, me siento muy contenta de haber estado ahí y que estos dos años solo sean en el principio.

A mi amigo Yair González, simplemente por estar ahí cuando más lo necesite, por ayudarme y comprenderme y porque ambos intentamos día a día ser mejores médicos y mejores personas.

A todos los del laboratorio de Inmunogenética y alergología clínica.

Resumen

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo diverso de enfermedades genéticas raras que afectan el desarrollo y/o la función del sistema inmune. De todas las IDP, más del 50% están asociadas con defectos en las células B, que dan como resultado deficiencia de anticuerpos específicos generando susceptibilidad a desarrollar enfermedad pulmonar progresiva como las bronquiectasias (BE), resultado de las infecciones subclínicas subyacentes e inflamación. Las IDP cursan con neumonías de repetición lo cual genera destrucción y remodelación de la pared bronquial y posterior desarrollo de BE, incrementando la morbi-mortalidad. Se han diseñado y validado sistemas de puntuación para clasificar la gravedad de BE: el índice de gravedad de bronquiectasias BSI, FACED y E-FACED, con la finalidad de predecir mortalidad, futuras exacerbaciones y/o hospitalizaciones. **Justificación:** Las IDP cursan con enfermedades pulmonares infecciosas de repetición, factor que induce el desarrollo de BE, actualmente no existe una descripción específica de la gravedad de las BE para este grupo de padecimientos ya que la mayoría de índices están realizados para evaluar BE por etiologías más comunes. Conocer la gravedad de las BE en pacientes con IDP de acuerdo a los índices hasta ahora validados, permitirá identificar el mejor índice así como aquellos pacientes susceptibles de complicaciones lo que ayudaría a ofrecer una pronta atención médica personalizada. **Objetivo general:** Describir la gravedad de las BE en pacientes con IDP con los índices FACED, E-FACED, BSI. **Materiales y métodos:** se incluyeron pacientes con sospecha diagnóstica de IDP (por ESID) del departamento de Inmunogenética y Alergia del INER. Se recabaron datos demográficos (edad de primera neumonía y diagnóstico de IDP, tipo de IDP), diagnóstico de BE por TACAR, comorbilidades, exacerbaciones un año previo e infecciones bronquiales a la aplicación de las escalas, pruebas de función pulmonar (espirometría) y la evaluación de la gravedad con las escalas FACED, E-FACED, BSI, se clasificaron en leves, moderadas y graves, y se compararon con BE por Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). **Resultados:** De los 33 pacientes con IDP, 30 fueron adultos, 3 pediátricos, 25 (75%) de ellos fueron IDP de tipo humoral y 8 (25%) pacientes de tipo no humoral. Todos los pacientes (100%) presentaron infecciones sino-pulmonares, pero solo 16 (48.5%) presentaban BE, el patrón espirométrico más frecuente fue el tipo obstructivo, los índices de gravedad con FACED y E-FACED fueron 10 (62.5%) leves, 6 (37.5%) moderadas, y 0 graves y BSI 0 leves, 10 (62.5%) moderadas y 6 (37.5%) graves, esta última escala con una $p= 0.0001$ al compararla con las BE por ABPA. **Conclusiones:** La escala BSI evalúa de mejor manera a los pacientes con IDP dada las características intrínsecas de los pacientes, clasificándolas como moderadas a graves. La gravedad de las bronquiectasias de los pacientes con IDP es mayor en comparación con pacientes con ABPA con la clasificación BSI.

I. Marco teórico:

1. Inmunodeficiencias Primarias

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo diverso de enfermedades genéticas raras que afectan el desarrollo y/o la función del sistema inmune. Las personas afectadas están predispuestas a un número mayor de infecciones graves, alergia, autoinmunidad y malignidad (1).

Se conoce hasta la fecha más de 350 diferentes IDP y se clasifican en 9 grupos de acuerdo a la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas y al Comité de Clasificación de Inmunodeficiencias primarias tabla 1 (2 y www.primaryimmune.org 2018).

Según su tipo, la incidencia oscila entre 1:300 a 1:700 casos para portadores de déficit selectivo de IgA, siendo la IDP más frecuente y en su mayoría asintomática, y hasta 1:200,000 casos para portadores de enfermedad granulomatosa crónica. Bousifha y cols sugieren una estimación de seis millones de personas pueden estar viviendo con una IDP en todo el mundo (3).

Tabla 1. Clasificación de Inmunodeficiencias Primarias.

1.- Inmunodeficiencias con afectación de la inmunidad celular y humoral.
2.- Inmunodeficiencias combinadas CON fenotipo característico.
3.- Deficiencia predominante de anticuerpos.
4.- Enfermedades por falta de regulación del sistema inmune.
5.- Defectos congénitos en el número y/o función de fagocitos.
6.- Defectos en la inmunidad innata.
7.- Alteraciones autoinflamatorias.
8.- Deficiencias del complemento.
9.- Fenocopias de inmunodeficiencias primarias

Los datos estadísticos extraídos de los registros de IDP de la sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias Primarias (LASID- Latino American Society of Immunodeficiency) referente hasta el mes de junio del 2018 reporta 7,807 casos de pacientes registrados en sus diferentes centros participantes (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Paraguay, Perú, República Dominicana, Uruguay, Venezuela y Bolivia) (LASID 2018). LASID en su segundo reporte informó una incidencia en México de 0.16 a 0.24 por cada 100,000 habitantes con predominio en varones y una proporción de 5:1 en niños, sin diferencias según el sexo en los pacientes adultos, por lo que estas enfermedades no son exclusivas de la infancia (4, 5).

La investigación de las IDP no ha sido fácil y aún se enfrenta a varias dificultades, ya que incluye una amplia gama de enfermedades causadas por la gran variedad de defectos genéticos, las variaciones en las presentaciones clínicas y una complejidad en la evaluación de laboratorios y estudios genéticos (6). Esto no debería de ocurrir ya que el diagnóstico tardío y el retraso en el inicio de terapia como la administración de inmunoglobulina hacen que incrementen la morbi-mortalidad de los pacientes (7); por lo que la detección temprana y oportuna es importante para prevenir infecciones graves que puedan comprometer el estado general y la vida del paciente.

Sin embargo, el no reconocer estas condiciones sigue siendo un gran desafío para los médicos de todo el mundo. Se han desarrollado varios signos de alarma para aumentar la sospecha en los médicos con el fin de ayudar a identificar a niños que estén padeciendo IDP.

Los 10 signos de alarma para niños (3 meses a 18 años) y para adultos fueron publicados por primera vez por la fundación de Jeffrey Model en 1993. Si dos o más de estos signos se encuentran dentro de un año, se puede sospechar de IDP y está indicado realizar un diagnóstico detallado (8).

Tabla 2. 10 signos de alarma Jeffrey Modell.

10 signos de alarma para IDP en niños	10 signos de alarma para IDP en adultos
4 o más infecciones de oído en un año.	2 o más infecciones de oído en un año.
2 o más infecciones de senos paranasales graves en un año.	2 o más sinusitis en un año en ausencia de alergia.
Dos meses o más de tratamiento con antibióticos con escaso efecto.	1 Neumonía por año por más de un año.
2 Neumonías o más en un año.	Diarrea crónica con pérdida de peso.
Dificultad para aumentar de peso y talla.	Infecciones virales recurrentes (gripe, herpes, verrugas y condilomas).
Abscesos en órganos o abscesos cutáneos profundos recurrentes.	Necesidad recurrente de antibióticos intravenosos para tratamiento de infecciones.
Aftas persistentes en la boca o infecciones micóticas en la piel.	Abscesos cutáneos o en órganos recurrentes.
Necesidad de recibir antibióticos intravenosos para eliminar las infecciones.	Infección persistente por hongos en piel o mucosa oral.
2 o más infecciones profundas, incluida septicemia.	Infecciones por oportunistas.
Antecedentes familiares de IDP.	Historia familiar de IDP.

IDP: inmunodeficiencia primaria.

De todas las IDP conocidas, aproximadamente el 50% están asociadas con defectos en las células B, que dan como resultado una producción inadecuada de anticuerpos específicos (9), con una mayor prevalencia para el déficit selectivo de IgA, Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV Common Variable Immunodeficiency) y agammaglobulinemia ligada al X (ALX x-linked agammaglobulinemia) y en un 20% de las IDP son combinadas con defecto en las células T y B. Con lo anterior, el 70-75% de los pacientes con IDP sufren deficiencias de anticuerpos. Los pacientes pueden desarrollar enfermedad pulmonar progresiva como resultado de las infecciones subclínicas subyacentes e inflamación persistente, a pesar de contar con niveles aparentemente adecuados con el reemplazo de inmunoglobulinas como parte del tratamiento; el riesgo de infecciones graves como sepsis y meningitis disminuyen pero las enfermedades sino-pulmonares y gastrointestinales pueden seguir ocurriendo pero en menor frecuencia.

Las deficiencias del sistema de complemento representan aproximadamente del 1-6% de todas las IDP, pero pueden llegar hasta el 10% en ciertos registros nacionales. La deficiencia del complemento más frecuente es la que afecta a C2, reportándose aproximadamente en 1:20,000 individuos. Las deficiencias de componentes de la vía clásica (C1q, C1r/s, C2, C3) o MBL se asocian con trastornos similares a LES por falta de aclaramiento de complejos inmunes y materiales apoptóticos y deterioro de la respuesta humoral normal. Las deficiencias del complemento se estiman en hasta 20% de los pacientes con infecciones diseminadas por *Neisseria*. Los signos de alarma para estas patologías incluyen: meningitis meningocócica en >5 años de edad, otras infecciones pulmonares bacterianas recurrentes, autoinmunidad, angioedema sin urticaria. (1).

Otras de las IDP no tan frecuentes por su prevalencia 1:200,000 nacidos vivos, pero si reportada en varias series es la enfermedad granulomatosa crónica, causada por la mutación de uno de las 5 subunidades de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), lo que lleva a la disminución en la actividad

microbicina de los fagocitos. La EGC tiene mayor susceptibilidad a infecciones recurrentes y graves de origen bacteriano y fúngico (0.3 por año) y una tasa alta de complicaciones inflamatorias (10).

2. La enfermedad pulmonar en IDP.

Los pacientes con inmunodeficiencias primarias están en riesgo de desarrollar enfermedades sino-pulmonares y bronquiectasias (BE) por lo tanto, diversos autores sugieren realizar evaluaciones anuales que comprendan: pruebas de función respiratoria (espirometría), radiografías de senos paranasales, de tórax y Tomografía computada de alta resolución (TACAR). Otras pruebas incluidas son el esputo inducido, análisis de gases en sangre y pruebas de reto con ejercicio sin embargo, la frecuencia con la que se realizan no está protocolizada, actualmente hay una falta de directrices para el cribado y el seguimiento de las enfermedades pulmonares con las Inmunodeficiencias primarias (11).

Como antecedente en el 2009, la fundación de inmunodeficiencias de Tomson Maryland en Estados Unidos de América, desarrollo guías clínicas y de diagnóstico para las IDP, donde sugerían que si hay evidencia de BE en pacientes con deficiencia de anticuerpos, la TACAR pulmonar debe de repetirse según sea necesario, la espirometría debe de realizarse de forma anual o con intervalos de 6 meses, en caso de que la enfermedad pulmonar vaya empeorando. Esto también aplica para los pacientes con IDCIV que tienen enfermedad pulmonar intersticial (12).

3. Bronquiectasias como enfermedad pulmonar crónica

Dentro de las afecciones pulmonares frecuentemente reportadas en las IDP son las BE, estas son definidas como una enfermedad pulmonar supurativa con características fenotípicamente heterogéneas, resultado de infecciones e inflamación crónica de las vías respiratorias, lo que lleva a la destrucción y remodelación de la pared bronquial (13).

Su diagnóstico se realiza mediante TACAR de pulmón con los siguientes criterios específicos:

- 1.- El diámetro interno del bronquio es mayor que el de su vaso acompañante.
- 2.- El bronquio no se estrecha en la periferia del tórax (14).

Tradicionalmente se clasifican como BE relacionadas con fibrosis quística (FQ) y las BE por no fibrosis quística (NCFB- Non Cystic Fibrosis Bronchiectasis), estas últimas pueden ser resultado de diversas enfermedades locales o sistémicas hereditarias o adquiridas y con frecuencia el diagnóstico etiológico se desconoce incluso después de una evaluación exhaustiva como las IDP (15). El curso clínico de esta patología es impredecible; si bien la progresión habitual de la enfermedad es lenta, se han notificado casos que implican una progresión más rápida de la enfermedad (16).

La prevalencia general de las BE está aumentando en los Estados Unidos, Seitz y cols, analizaron una muestra de pacientes ambulatorios y encontraron hasta un 5% de los pacientes padecían BE. El incremento se ha reportado hasta 8.74% por año; esto se ha relacionado el incremento de la edad 80-84 años (OR 23.16 e IC 3.09-173.7), así como mayor prevalencia en mujeres que hombres (OR 1.36 e IC 95% 1.32-1.40). La tasa de mortalidad de las BE independientemente puede variar de 10-16% en un periodo de observación de 4 años. Independientemente de la etiología de las BE, los pacientes requieren hospitalizaciones más prolongadas (OR 2.43 e IC 95% 1.30-4.53) y mayor visita a urgencias (OR 2.03 e IC 95% 1.02-4.03), incrementando los costos aproximadamente a 630 millones de dólares anuales en Estados Unidos (17).

No se ha podido establecer una asociación entre la etiología específica de las BE y la tasa de mortalidad. Existen muchas causas de BE no fibrosis quísticas. Tabla 3. (18)

Tabla 3. Etiología de las bronquiectasias no fibrosis quística

Etiología de las BE no fibrosis quística
<p>Enfermedades autoinmunes:</p> <p>Artritis reumatoide</p> <p>Síndrome de Sjögren</p>
<p>Anormalidades ciliares:</p> <p>Discinecia ciliar primaria</p>
<p>Enfermedades de tejido conectivo:</p> <p>Traqueobroncomalacia (Síndrome de Mounier Kuhn)</p> <p>Síndrome de Marfan</p>
<p>Hipersensibilidad:</p> <p>Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)</p>
<p>Deficiencia del sistema inmune:</p> <p>Deficiencia de inmunoglobulinas</p> <p>Infección por VIH</p> <p>Síndrome de Hiper IgE</p>
<p>Enfermedades inflamatorias:</p> <p>Colitis ulcerativa</p> <p>Enfermedad de Crohn</p>
<p>Daño o lesión:</p> <p>Neumonía /infecciones en la infancia</p> <p>Aspiración</p> <p>Tabaquismo</p>
<p>Malignidad:</p> <p>Linfoma linfocítico crónico</p> <p>Trasplante de médula ósea; enfermedad injerto contra huésped</p>
<p>Otras:</p> <p>Deficiencia de α1 antitripsina</p> <p>Síndrome de Youngs</p>

Las etiologías y la frecuencia de las BE son variables, dependiendo del tipo de población de estudio. En las series más representativas esta la descrita por Martínez García con 839 pacientes, la etiología más frecuente fue la idiopática con 37.9%, las post infecciosas 29.3%, IDP 8.3%, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) 3.5%, discinesia ciliar 3.2% y enfermedades sistémicas 2.1% (19). En la serie de Rosales-Mayor y cos, las etiológicas por orden de frecuencia son las post-infecciosas 48.9%, idiopáticas 20.1%, asociadas a asma 12.9%, EPOC 7.9%, otras 10.1% (20).

En población pediátrica las etiologías se comportan diferente, se realizó una revisión sistemática con 491 estudios con niños menores de 18 años con diagnóstico de BE no CF, se recabaron un total de 989 pacientes encontrando como etiologías más comunes a las infecciosas 173 (19%), inmunodeficiencias primarias 160 (18%), aspiración/cuerpo extraño 95 (10%), discinesia ciliar 91 (10%), malformación congénita (3%) e inmunodeficiencia secundaria (3%) (21).

En niños como en adultos, las etiologías pueden variar dependiendo del tipo de población de estudio por ejemplo el realizado en la India, en un hospital de tercer nivel identificaron 80 pacientes pediátricos con BE no CF siendo la etiología más frecuente las post-infecciosas 19 (23.8%), discinesia ciliar primaria 12 (15%), ABPA 6 (7.5%), malformaciones 3 (3.7%), IDP 5 (6.2%), infección por HIV 1 (1.2), el resto por etiología no identificada (22).

4. Las bronquiectasias y las IDP

Las BE pueden complicar a la mayoría de las IDP, los mecanismo por los cuales se generan las BE es consecuencia de la alteración inherente al sistema inmune al tratar de eliminar a los microorganismos patógenos a nivel bronquial, lo que deriva en infecciones recurrentes, persistentes y graves. La enfermedad pulmonar crónica supurativa y las BE son las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con deficiencia de anticuerpos (23).

En el 2010, se había descrito que las tres variantes de las IDP que con mayor frecuencia que se veían implicadas en el desarrollo de las BE eran la IDCV (18-68%), la agammaglobulinemia ligada al X (7-20%) y en menor frecuencia y de forma aislada para la deficiencia de IgA, por lo tanto es una característica significativa de estos tres grupos de pacientes (23). Pero dependiendo de la población de estudio es el comportamiento de la etiología y del tipo de IDP.

En el trabajo de Kelly S en el 2014, referente a las IDP y BE, en 160 niños estudiados, los trastornos de las células B fueron los más comunes con 97 pacientes 74% (incluyendo la deficiencias de IgG 48%, subclase de IgG 18%, deficiencia selectiva de IgA 7%, deficiencia de células B 1%), seguidos de las alteraciones de las células T con 9 pacientes 7% (síndrome de hiper IgE 2%, síndrome de hiper IgM 2%, deficiencia de células T 2%, candidiasis mucocutánea crónica 1%), inmunodeficiencias combinadas 13 pacientes 10% (inmunodeficiencia combinada severa 7%, Ataxia telangectasia 2%, síndrome de Wiskott-Aldrich 2%), enfermedad granulomatosa crónica 7 pacientes (5%), deficiencia de MHC II 2 pacientes (2%), deficiencia de manosa 1 paciente (1%). En esta revisión sistemática, la segunda etiología más común fueron los trastornos de células B; desafortunadamente, algunos pacientes se identificaron como deficiencia de IgG o un trastorno de anticuerpos, dejando el verdadero diagnóstico no concluyente (21).

Otro estudio realizado en la India, de los 80 pacientes pediátricos con BE no CF, las referentes a las IDP fueron 5 pacientes (6.2%) y se agruparon de la siguiente manera: IDCV 2 (2.5%), hipogamaglobulinemia 2 (2.5%) y la enfermedad granulomatosa crónica 1 (1.2%) (22).

Para una atención efectiva de los pacientes con BE es fundamental sospecharlo y asociarlo con algún tipo de deficiencia del sistema inmunológico, ya que existe un vínculo entre estas dos condiciones. La sociedad Británica de Tórax en el 2010 formulo guías para el abordaje de las BE en el contexto de las IDP.

- Grado de recomendación A: “Todos los niños y adultos con BE se debe de considerar la posibilidad de la deficiencia del sistema inmune, particularmente en la deficiencia de anticuerpos”.
- Grado de recomendación A: Se recomienda que la medición de los principales isotipos de inmunoglobulinas se lleve a cabo en todos los pacientes con BE, así como la evaluación de la respuesta a anticuerpos.
- Grado de recomendación D: la posibilidad de BE sintomáticas o clínicamente silentes se deben considerarse como una posible complicación en todos los pacientes con deficiencia del sistema inmunológico, particularmente en la deficiencia de anticuerpos (23).

Actualmente existen dos retos principales para el tratamiento de las BE en los pacientes con o sin IDP:

La identificación del paciente con incremento de síntomas, aquellos con riesgo de exacerbaciones frecuentes y disminución de la función pulmonar, pueden beneficiarse de un tratamiento agresivo en una etapa temprana con la finalidad de disminuir las complicaciones asociadas.

La identificación del paciente con bajo riesgo, el cual podría beneficiarse de un seguimiento más simple para reducir los costos de salud y mejorar la satisfacción del paciente.

Se han creado y validado sistemas de puntuación para clasificar la gravedad de BE: el índice de gravedad de bronquiectasias (BSI) (15), FACED (acrónimo de

FEV₁, Edad, Colonización crónica, Extensión y Disnea) (19) y E-FACED (25). Ambas escalas tienen una clara ventaja y desventaja.

El índice FACED es fácil y rápida de obtener, calcular e interpretar ya que se realiza con cinco variables dicotómicas. Se desarrolló específicamente para predecir la probabilidad de mortalidad en cinco años, independientemente de la etiología (19).

El BSI es una escala relativamente más compleja ya que incorpora nueve variables con diferentes valores. Se desarrolló para predecir la mortalidad, las exacerbaciones graves, que requieren hospitalización y la calidad de vida (15).

En este contexto, la puntuación FACED ha demostrado una gran capacidad pronóstica en la evaluación de las BE, pero no incluye el número o la gravedad de las exacerbaciones, por lo que, para evaluar la capacidad predictiva de las exacerbaciones y la mortalidad, se diseñó una nueva escala: E-FACED. Este puntaje aumenta significativamente la capacidad de FACED para predecir futuras exacerbaciones mientras se mantiene la simplicidad y la capacidad pronóstica de la puntuación para la mortalidad (25).

Tabla 4. Escalas de gravedad de las bronquiectasias, FACED, E-FACED y BSI.

FACED		E-FACED		BSI	
<i>Pseudomonas</i>	0	<i>Pseudomonas</i>	0	<i>Pseudomonas</i>	0
<i>auriginosa</i>	1	<i>auriginosa</i>	1	<i>auriginosa</i>	3
Índice de disnea 0-II ó III-IV	0 1	Índice de disnea 0-II ó III-IV	0 1	Índice de disnea I-III, IV, V	0, 2, 3
% VEF1 >50 ó < 50%	0 2	% VEF1 >50 ó < 50%	0 2	% VEF1 >80, 50-80, 30-49, <30%	0, 1, 2, 3
Edad (años) <70 ó >70	0 2	Edad (años) <70 ó >70	0 2	Edad (años) <50, 50-69, 70-79, >80	0, 2, 4, 6
Número de lóbulos afectados 1-2 ó >2	0 1	Número de lóbulos afectados 1-2 ó >2	0 1	Lóbulos afectados 0, >3 ó BE quísticas	0 1
		>2 Exacerbaciones ó >1 hospitalización	0 1	Exacerbaciones antes del estudio 0, 1-2, >3	0, 0, 2
				Hospitalizaciones previas	0, 5
				IMC <18.5 ó >18.5	2, 0
				Otros microorganismos	0, 1
Total	7	Total	8		26

FACED: FEV₁, Edad, Colonización crónica, Extensión y Disnea, E-FACED: FEV₁, Edad, Colonización crónica, Extensión y Disnea, Exacerbaciones. BSI: índice de severidad de las bronquiectasias, BE: bronquiectasias.

II. Antecedentes

Dada la naturaleza multifactorial de las BE, ningún signo o síntoma había sido suficiente para determinar la gravedad y el pronóstico de las mismas. Aunque la medición de la calidad de vida podría ser utilizada, su aplicación no es generalizada y los instrumentos de medición generalmente no se validan para su uso individual; por lo tanto, al igual que otras enfermedades, fue necesario construir y validar un puntaje que indique de manera más efectiva la gravedad y el pronóstico de las BE que cualquier variable individual, adoptando diversas características y aspectos clínicos, funcionales, radiológicos y microbiológicos propias de la enfermedad (19).

En el 2014, Miguel A. Martínez García realizó la construcción y validación de la escala FACED, la cual es fácil de calcular, obtener e interpretar, cubriendo todos los aspectos mencionados anteriormente. De las cinco variables que incluye la escala, la edad y el VEF₁ presentaron mayor poder predictivo de mortalidad (OR 5.19 IC 95% 2.76-9.75 y 4.98 IC 95% 2.67-9.28, p= 0.0001 respectivamente). Las variables restantes (extensión, disnea y aspectos microbiológicos) también presentaron valor predictivo significativo con respecto a la mortalidad pero en menor medida que la edad y el VEF₁ (19). Una característica clave de los pacientes con BE no fibrosis quística es el perfil microbiológico (incluidos los hongos y micobacterias atípicas), de todas las combinaciones posibles, la variable que finalmente demostró la mayor capacidad para predecir la probabilidad de muerte por todas las causas a 5 años fue la presencia de colonización crónica por *Pseudomona sp.* por lo tanto, se ha decidido incluir este microorganismo por ser el único que se ha relacionado en la literatura actual con el aumento en la mortalidad (26).

Es importante mencionar que la etiología de las BE no se consideró para la construcción de esta escala, ya que esto generalmente requiere una serie de pruebas complementarias que lleva mayor esfuerzo y tiempo, evitando que el puntaje se calcule inmediatamente después del diagnóstico y por lo tanto limita su aplicación (19).

De acuerdo con los resultados anteriores con la escala FACED, los mismos autores, en el 2017, adiciona a la puntuación FACED una variable dicotómica simple relacionada con la presencia de exacerbaciones graves previas (hospitalizaciones y exacerbaciones) con la finalidad de incrementar significativamente la capacidad pronóstica de futuras exacerbaciones y hospitalizaciones, lo que lo convierte en un puntaje válido para detectar pacientes con BE más exacerbaciones. En una cohorte de 651 pacientes latinoamericanos (Argentina, Chile, Brasil) se aplicaron las escalas FACED y E-FACED encontrando curvas de ROC 0.84 (0.80-0.88) y 0.81 (0.77-0.86) respectivamente, sin diferencias significativas entre las dos (27). Al agregar una variable potencialmente modificable o prevenible con tratamiento, E-FACED ampliaría su aplicación clínica y su uso potencial en estudios de investigación sobre nuevos tratamientos para BE. Otros estudios donde han comparado ambas escalas (FACED y E-FACED) demuestran mantener un excelente poder predictivo para la mortalidad por cualquier causa, incluso en periodos más cortos (menos de 5 años) y han sido validados en cohortes de diferentes países (28).

Por otro lado, Chalmers y cols con la escala BSI, en 1310 pacientes derivada de 4 cohortes (Inglaterra, Escocia, Italia y Bélgica), este modelo identifico a las hospitalizaciones previas como el mejor predictor de riesgo para futuras hospitalizaciones, y con predictores independientes a: las hospitalizaciones previas, disnea, valor de VEF_1 , colonización por *Pseudomonas* y/o otros microorganismos patógenos y tres o más lóbulos implicados en la TACAR. Los predictores independientes de mortalidad fueron la edad avanzada, VEF_1 , menor IMC, hospitalizaciones previas y exacerbaciones. La BSI pronosticó la mortalidad con ROC 0.80 IC 95% 0.74-0.86 y hospitalizaciones 0.88 IC 95% 0.84-0.91. Hubo una diferencia entre la frecuencia de las exacerbaciones y la calidad de vida entre los pacientes clasificados como bajos, intermedios y altos puntajes BSI ($p < 0.0001$) para todas las comparaciones. Se había considerado como limitante de este estudio, que el puntaje obtenido es relativamente complejo, otorga diferentes valores para cada uno de las variables pero con la finalidad de hacerlo más fácil se diseñó una calculadora en

línea: <http://www.bronchiectasisseverity.com> haciéndolo más práctico y de forma segura para cualquier trabajador de la salud (15).

Al igual que los otros estudios con las escalas FACED y E-FACED, en BSI la mayoría de los pacientes fueron de etiología idiopáticas y post-infecciosas y no fue capaz de detectar o validar sobrevida y gravedad en BE por otras etiologías menos comunes como ABPA, enfermedades reumatológicas e inmunodeficiencias primarias (15).

Dada la heterogeneidad de las BE no fibrosis quística y de sus múltiples etiologías, Movit y cols evaluó la gravedad de las BE no CF con respecto a su pronóstico mediante las escalas FACED y BSI. Se realizó un estudio observacional que incluyó 37 pacientes con BE no CF, se les aplicó las variables de cada escala. Para el puntaje FACED se encontraron 17 (45.9%) pacientes con BE leves, 14 (37.8%) BE moderadas y 6 (16.2%) BE graves. Con BSI 16 (43.3%) fueron leves, 14 (37.8%) moderadas y 7 (18.9%) graves. Con lo anterior, ambas escalas mostraron patrones similares, pero podría ser considerado poco confiable debido al tamaño pequeño de la muestra (n=37), además de que no especifica la etiología de las BE (29).

En relación a la utilización de las escalas se han reportado varios trabajos incluidos el de Hong Wang y cols donde validaron las escalas de gravedad de las BE post-tuberculosis y no post-tuberculosis (idiopáticas, EPOC, enfermedad de tejido conectivo, IDP, asma y ABPA) por medio de FACED y BSI, encontrando que los pacientes post-tuberculosis tienen menor puntaje con la escala BSI en comparación con los no post-tuberculosis. En ese estudio, la diferencia de las hospitalizaciones previas dieron menor puntaje y una distribución diferente del nivel de gravedad de los pacientes post-tuberculosis en comparación con los no tuberculosis de acuerdo con el puntaje BSI. Demostraron que las distribuciones de la puntuación FACED parecen estar sesgadas hacia bronquiectasias leves en comparación con la distribución de BSI. Además FACED distingue la mortalidad entre el grupo leve y moderado, mientras que BSI entre el grupo moderado y grave. También evaluaron la escala E-FACED comportándose de forma similar.

En conclusión los pacientes post-tuberculosis no fueron adecuadamente calificados por los puntajes FACED y BSI, pero que ambos pacientes con BE post-tuberculosis y no tuberculosis pueden ser evaluados por ambas escalas para predecir mortalidad (30).

Con el objetivo de identificar las etiologías y las gravedad de las BE por medio de la escala BSI en cohortes Europeas, Sara Lonni y cols realizaron un análisis de siete bases de datos de 1,258 pacientes adultos reclutados de forma prospectiva, con diagnóstico de BE siguiendo las recomendaciones de las guías de la Sociedad Británica de Tórax (British Thoracic Society) encontrando por orden de frecuencia a las idiopáticas (40%), post infecciosas (20%), EPOC (15%), enfermedad de tejido conectivo (10%), IDP (5.8%), asma (3.3%), ABPA (4.5%), discinecia ciliar (1.7%), entre otras causas. La clasificación de la gravedad de las BE fueron 394 (31%) como leves, 506 (40%) como moderadas y 358 (29%) como graves. Se encontró una prevalencia significativamente mayor en aquellas relacionadas con EPOC para pacientes graves en comparación con los leves y moderadas ($p < 0.001$). En lo que respecta a las IDP, se clasificaron como leves (35%), moderadas (43%), y graves (20%), sin significancia estadística ($p = 0.299$). Cabe mencionar que el diagnóstico de IDP se realizó con determinación de niveles de inmunoglobulinas, no se basaron en los criterios de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias 2016 (ESID- European Society for Immunodeficiencies), quedando en duda la confirmación y el tipo de la IDP (31).

III. Justificación

Las inmunodeficiencias primarias cursan con enfermedades pulmonares infecciosas de repetición, factor que induce el desarrollo de bronquiectasias, actualmente no existe una descripción específica de la gravedad de las bronquiectasias para este grupo de padecimientos ya que la mayoría de los índices están realizados para evaluar BE por etiologías más comunes.

Conocer la gravedad de las bronquiectasias en pacientes con inmunodeficiencia primaria de acuerdo a los índices hasta ahora validados, permitirá identificar el mejor índice así como aquellos pacientes susceptibles de complicaciones lo que ayudaría a ofrecer una pronta atención médica personalizada.

IV. Objetivo general:

Describir la gravedad de las bronquiectasias en pacientes con inmunodeficiencias primarias con los índices FACED, E-FACED, BSI.

Objetivo específico:

Comparar la gravedad de las bronquiectasias asociadas a inmunodeficiencias primarias con otra etiología asociada a bronquiectasias.

V. Materiales y Métodos

Se recabaron datos demográficos como edad de primera neumonía, diagnóstico de IDP, diagnóstico de BE, comorbilidades, peso, talla, índice de masa corporal (IMC); número de exacerbaciones en el año previo a la aplicación de la escala, evidencia de infecciones bronquiales (colonización por *Pseudomonas sp*, y otros microorganismos), pruebas de función pulmonar (espirometría por medio de Volumen espiratorio forzado al primer segundo (VEF₁%) predicho, capacidad vital forzada (CVF%) predicho, relación CVF/VEF₁%).

Los pacientes con IDP fueron confirmados de acuerdo a los criterios postulados por la ESID (anexos 2). Los hallazgos radiológicos se establecieron por medio de la TACAR, diagnosticadas y clasificadas en conjunto con médico radiólogo por medio de la escala de Van de Ven (37) para las IDP en y se buscó intencionadamente: bronquiectasias cilíndricas, árbol en gemación, opacidades, imagen en vidrio despulido, nódulos pulmonares, quistes o bullas, atrapamiento aéreo (anexo 3).

La evaluación de la gravedad se realizó con las escalas FACED, E-FACED, BSI y sus resultados se categorizaron de acuerdo a leves, moderadas y graves para cada uno de los índices evaluados (Ver sección de antecedentes).

Tipo de estudio:

- Ambispectivo
- Transversal

Población de estudio:

- Pacientes con sospecha diagnóstica de Inmunodeficiencias Primarias en un periodo de enero 2007 a mayo 2018.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico clínico de inmunodeficiencia Primaria según los criterios de ESDI con evidencia de bronquiectasias.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico clínico de inmunodeficiencia Primaria según los criterios de ESDI sin evidencia de bronquiectasias.

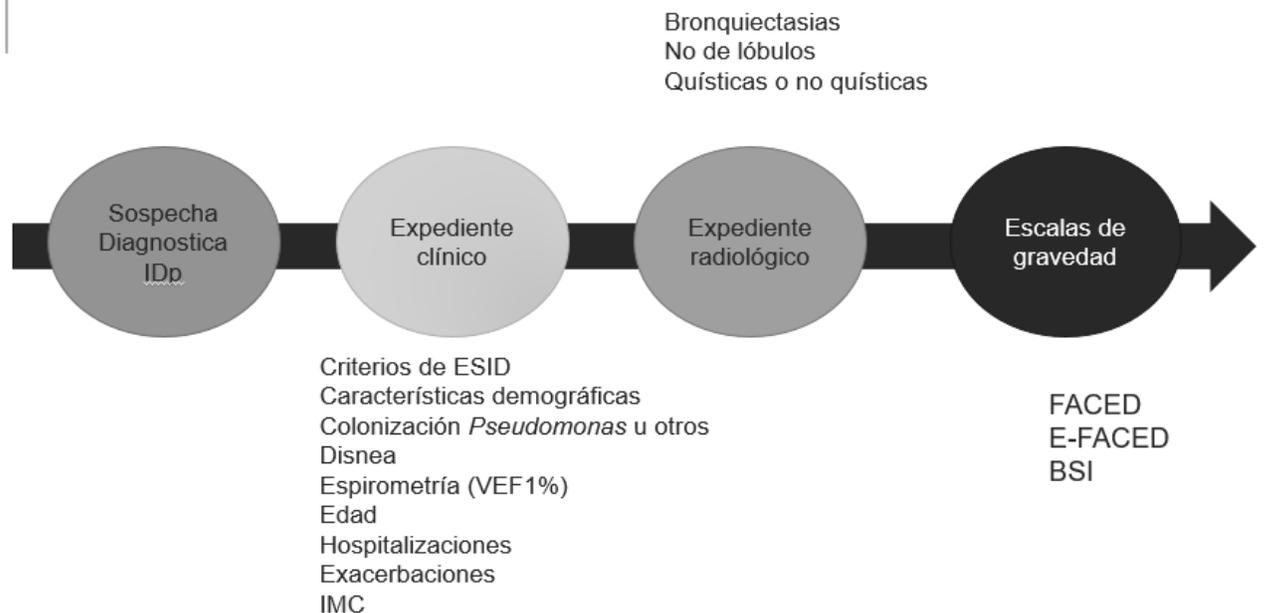
Criterios de eliminación:

- Pacientes con diagnóstico clínico de inmunodeficiencia Primaria con bronquiectasias y con expediente clínico incompleto.

Diseño de estudio

La recolección de datos se realizó con formato reporte de caso (FRC), el llenado del FRC se realizó con los datos obtenidos de los expedientes clínicos y del interrogatorio directo de los pacientes con IDP con BE, alrededor de 3 meses previos al hallazgo de las BE por TACAR.

Figura. Diagrama de flujo de la recolección de los datos de los pacientes



VI. Resultados

Datos demográficos.

Se reclutaron 33 pacientes con sospecha de IDP según las 10 señales de alarma para inmunodeficiencias de niños y adultos, la mayoría de los pacientes fueron adultos (81.3%) y en menor frecuencia pediátricos (18.7%), predominó el género femenino (51.6%), la mayoría de los pacientes provienen del área metropolitana tabla 5.

Tabla 5. Características generales de los pacientes con Inmunodeficiencias primarias (N=33).

Característica	n (%)
Adultos (%)	30 (81.3)
Pediátricos (%)	3 (18.7)
Mujeres (%)	17 (51.6)
Hombres (%)	16 (48.4)
Ciudad de México (%)	18 (55)
Estado de México (%)	6 (21)
Otros (%)	9 (24)

De las 10 señales de alerta de Jeffrey Model, los signos que predominaron fueron: 2 o más neumonías en un año (66%), necesidad de recibir antibióticos intravenosos para eliminar infecciones (66%), dos meses o más de tratamiento con antibióticos con escaso efecto (66%), el resto de los signos se encontraban negados Tabla 6.

Tabla 6. Signos de alarma Jeffrey Model en los pacientes con inmunodeficiencias primarias (N=33).

Signo de alarma	n (%)
Dos o más neumonías en un año	22 (66%)
Necesidad de recibir antibióticos intravenosos para eliminar infecciones	22 (66%)
Dos meses o más de tratamiento con antibióticos con escaso efecto	22 (66%)

De los 33 pacientes con sospecha de IDP se clasificaron según los criterios de ESID, encontrando que la IDP más frecuente fue la IDCV 13 (40%), seguida de la deficiencia selectiva de IgA 9 (27%), neutropenia cíclica 3 (9%), enfermedad granulomatosa crónica 2 (6%), síndrome de hiper IgE 2 (6%), deficiencia selectiva de IgG1: 2 (6%), deficiencia selectiva de IgG2: 1 (3%), y la deficiencia de complemento: 1 (3%) tabla 7.

Tabla 7. Clasificación de las inmunodeficiencias primarias (N=33).

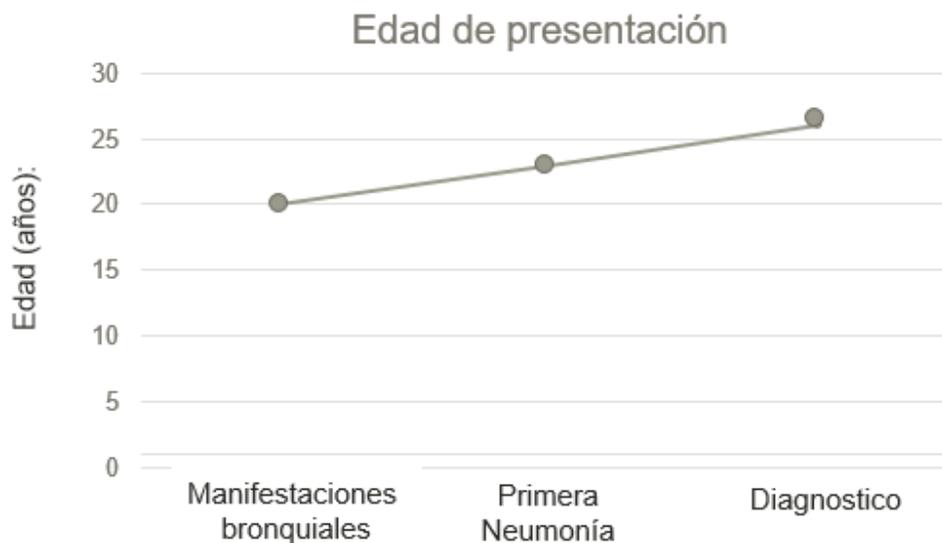
Tipo de inmunodeficiencia	n (%)
IDCV	13 (40)
Deficiencia selectiva de IgA	9 (27)
Neutropenia cíclica	3 (9)
Enfermedad granulomatosa crónica	2 (6)
Hiper IgE	2 (6)
Deficiencia IgG1	2 (6)
Deficiencia IgG2	1 (3)
Deficiencia de complemento	1 (3)

IDCV: Inmunodeficiencia común variable.

De los 33 pacientes con IDP, 25 (75%) pacientes fueron inmunodeficiencias de tipo humoral (dependiente de anticuerpos) y 8 (25%) pacientes de tipo no humoral. Todos los pacientes (100%) presentaron infecciones sino-pulmonares, pero solo 16 (48.5%) de ellos presentaban bronquiectasias al momento del diagnóstico.

De los 16 pacientes la mediana de edad de inicio de síntomas bronquiales fue de 20 años (4.5 – 53.5), la edad de la primera neumonía fue a los 23 años (4.5 – 42.5), la edad de diagnóstico de IDP fue a los 26 años (13 – 44.5) Grafica 1.

Grafica 1. Edad de presentación de las manifestaciones bronquiales, primera neumonía y edad al diagnóstico.



El retraso en el diagnóstico en meses tomando en cuenta la primera neumonía es de 36 meses y a partir de los síntomas bronquiales es de 72 meses.

La mediana y los rangos intercuartilar del número de neumonías que presentaron los pacientes en un año fue de 3 eventos (2-4), de las infecciones de vías respiratorias superiores por año fue de 3 eventos (0.5 – 8.5) y del número de hospitalizaciones por infecciones fue de 3 eventos (1 – 4.5).

Se evaluó la función pulmonar de todos los pacientes por medio de una espirometría encontrando el patrón espirometrico más frecuente fue el tipo obstructivo: CVF/VEF₁ disminuida de acuerdo al LIN de VEF₁ y CVF.

Tabla 7. Resultado de las espirometrías de los pacientes con inmunodeficiencias primarias:

Función pulmonar	Porcentaje
VEF ₁ % predicho	66.5 (35-78)
CVF% *pre	58.5 (28.25-58.5)
CVF/VEF ₁ *%pre	69 (62.5-79.2)

VEF₁: Volumen espiratorio forzado al primer segundo, CVF: capacidad vital forzada. Resultados en mediana (rango intercuartilar).

Radiológico:

En la TACAR de los 16 pacientes, se encontró que el 100% tenían BE cilíndricas, 4 (25%) vidrio despulido, 1 (6.2) árbol en gemación, 1 (6.2%) nódulos pulmonares.

Escalas de gravedad de las bronquiectasias en IDP

Se realizó la evaluación del índice de gravedad de los pacientes con bronquiectasias en IDP de acuerdo a FACED, E-FACED y BSI. A través del índice de FACED y E-FACED se encontró que las BE se clasificaban en 10 (62.5%) leves, 6 (37.5%) moderadas, y 0 graves. Con el índice de BSI los resultados fueron distintos, se clasificaron en 0 leves, 10 (62.5%) moderadas y 6 (37.5%) graves.

Tabla 8. Clasificación de las bronquiectasias de las inmunodeficiencias primarias según las tres escalas clínicas: FACED, E-FACED, BSI (N=16).

	FACED	E-FACED	BSI
Leves	10 (62.5%)	10 (62.5%)	0
Moderadas	6 (37.5%)	6 (37.5%)	10 (62.5%)
Graves	0	0	6 (37.5%)
Total	16	16	16

FACED: FEV₁%, Edad, Colonización crónica, Extensión y Disnea, E-FACED: FEV₁%, Edad, Colonización crónica, Extensión y Disnea, Exacerbaciones. BSI: índice de severidad de las bronquiectasias.

Para poder evaluar que tan severas son las BE en los pacientes con IDP se comparó a los pacientes que las padecían contra un grupo de pacientes con BE de otra etiología, cada variable de las diferentes escalas se decidió comparar con las IDP contra el grupo control de pacientes con BE y ABPA, los cuales se comportaron de forma muy similar con las tres escalas.

Tabla 8. Clasificación de las bronquiectasias por aspergillosis broncopulmonar alérgica según las tres escalas clínicas: FACED, E-FACED, BSI (N=13).

	FACED	E-FACED	BSI
Leves	13 (100%)	13 (100%)	10 (78%)
Moderadas	0	0	3 (12%)
Graves	0	0	0
Total	13	13	13

FACED: FEV₁%, Edad, Colonización crónica, Extensión y Disnea, E-FACED: FEV₁%, Edad, Colonización crónica, Extensión y Disnea, Exacerbaciones. BSI: índice de severidad de las bronquiectasias.

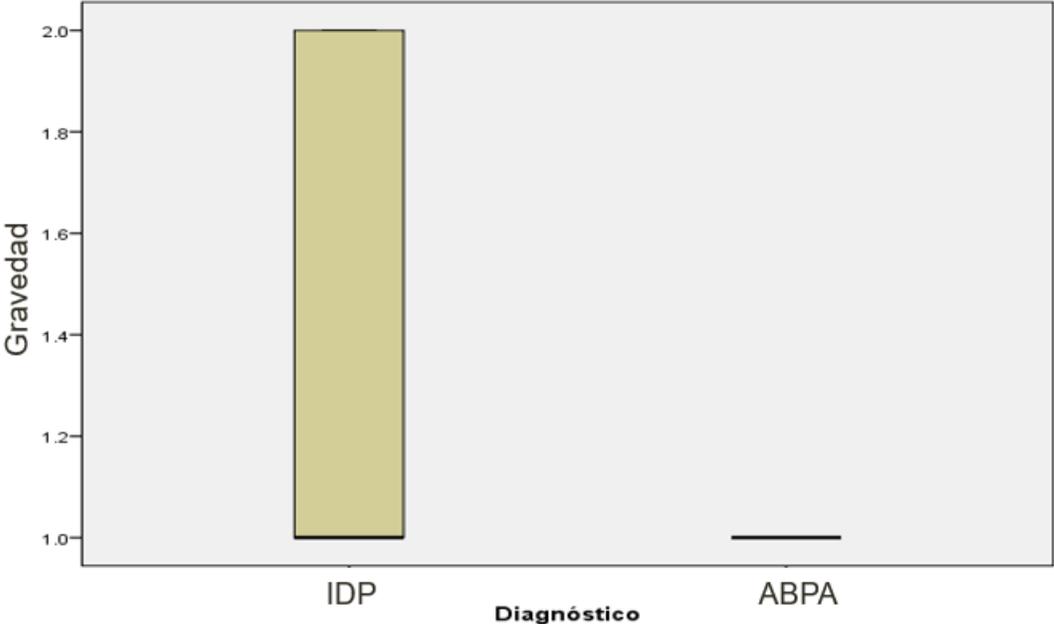
En la escala FACED, al comparar las 5 variables (edad, VEF1, disnea, colonización por *Pseudomonas sp.* y severidad radiológica) no se encontró diferencias significativas ya que ambos grupos se comportaron de la misma manera.

Tabla 9. Variables de la escala FACED en inmunodeficiencias primarias vs aspergilosis broncopulmonar alérgica.

Variable	IDP (n=16)	ABPA (n=13)	p
Edad años mediana (RIQ)	19.5 (12-42.5)	44 (15-52.5)	ns
VEF ₁ % mediana (RIQ)	66.5 (35-78)	67 (60-92)	ns
Disnea	0	0	ns
<i>Pseudomonas sp</i>	0	0	ns
Severidad radiológica (afección a lóbulos)	2	2	ns
Puntuación			0.13*
Leves (0-2)	10	13	0.50**
Moderadas (3-4)	6	0	
Graves (>5)	0	0	

IDP: inmunodeficiencia primaria, ABPA: Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica, RIQ: rango intercuartil, ns: no significativo, *Chi cuadrada 3x2 y 2x2, **p corregida por Bonferroni

Grafica 2. Gravedad de las bronquiectasias en inmunodeficiencias primarias vs aspergilosis broncopulmonar alérgica con puntuación FACED.



IDP: inmunodeficiencias primarias, ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica.

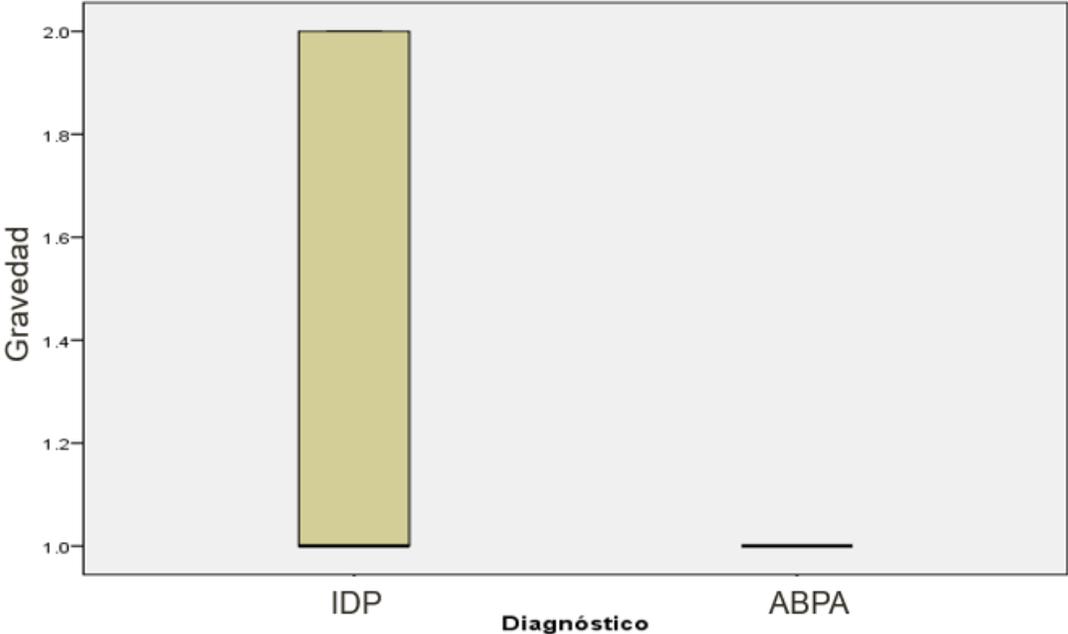
Al evaluar E-FACED, se agrega una nueva variable que son las exacerbaciones y/o hospitalizaciones resientes, se encontró que los pacientes con IDP presentan hasta 2 veces más las exacerbaciones en comparación al ABPA, con una $p=0.0001$, las exacerbaciones y/o hospitalizaciones y el total de la escala una $p=0.03$, ambas estadísticamente significativa.

Tabla 10. Variables de E-FACED en inmunodeficiencias primarias vs aspergilosis broncopulmonar alérgica.

Variable	IDP (n=16)	ABPA (n=13)	<i>p</i>
Edad, años mediana (RIQ)	19.5 (12-42.5)	44 (15-52.5)	ns
VEF ₁ % mediana (RIQ)	66.5 (35-78)	67 (60-92)	ns
Disnea	0	0	ns
<i>Pseudomonas sp</i>	0	0	ns
Severidad radiológica (afección a lóbulos)	2	2	ns
Exacerbaciones y/o hospitalizaciones	2	0	NA
Puntuación total:			0.03*
Leves (0-2)	10	13	0.18**
Moderadas (3-4)	6	0	
Graves (>5)	0	0	

IDP: inmunodeficiencia primaria, ABPA: Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica, RIQ: rango intercuartil, ns: no significativo, NA: no aplica, *Chi cuadrada 3x2 y 2x2, ***p* corregida por Bonferroni

Grafica 3. Gravedad de las bronquiectasias en inmunodeficiencias primarias vs aspergilosis broncopulmonar alérgica con puntuación E-FACED.



IDP: inmunodeficiencias primarias, ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica.

Con BSI, además de las 5 variables no significativas de FACED, esa escala agrega otras variables como el IMC resultando significativo ($p=0.03$), y las hospitalizaciones previa ($p=0.0001$); esto hace que BSI en relación al puntaje total tenga una $p= 0.001$ y corregida por Bonferroni de 0.0009 siendo estadísticamente significativa.

Tabla 11. Variables de BSI en inmunodeficiencias primarias vs aspergilosis broncopulmonar alérgica.

Variable	IDP (n=16)	ABPA (n=13)	p
Edad, años mediana (RIQ)	19.5 (12-42.5)	44 (15-52.5)	ns
VEF ₁ % mediana (RIQ)	66.5 (35-78)	67 (60-92)	ns
Disnea	0	0	ns
<i>Pseudomonas</i>	0	0	ns
Severidad radiológica (afección a lóbulos)	2	2	ns
Exacerbaciones	2	0	NA
IMC mediana (RIQ)	17 (16-19.5)	27 (23-30)	0.03
Hospitalización previa (%)	100	30	0.0001
Otros microorganismos (%)	50	0	NA
Puntuación total:			0.0001*
Leves (0-4)	10	13	0.0009**
Moderadas (5-8)	6	0	
Graves (>9)	0	0	

IDP: inmunodeficiencia primaria, ABPA: Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica, RIQ: rango intercuartilar, ns: no significativo, NA: no aplica, *Chi cuadrada 3x2 y 2x2, **p corregida por Bonferroni

Grafica 4. Gravedad de las bronquiectasias en inmunodeficiencias primarias vs aspergilosis broncopulmonar alérgica con puntuación BSI.

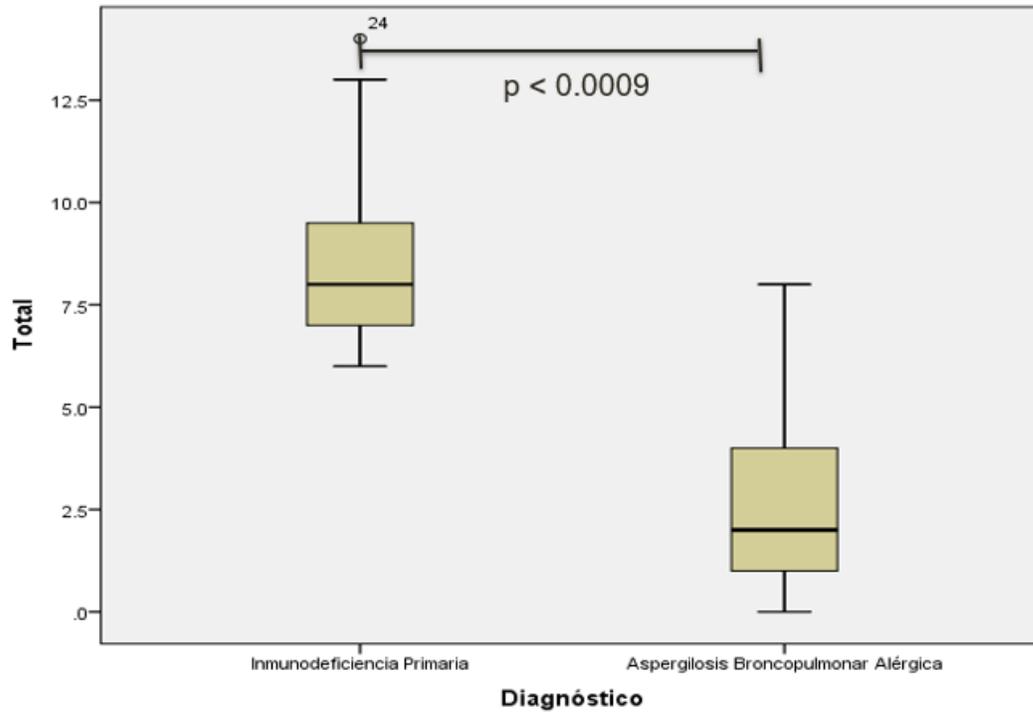


Tabla 12. Características demográficas de las ABPA:

Característica	N = 13
Femenino	6 (46%)
Masculino	7 (54%)
Edad años mediana (RIQ)	44 (15-52.5)
Hospitalizaciones en los últimos años	5 (38%)
IMC mediana (RIQ)	27 (23-30)
Bronquiectasias cilíndricas	13 (100%)
Árbol en gemación	1 (7.6%)

IMC: índice de masa corporal. RIQ: rango intercuartilar.

VII. Discusión:

La gravedad clínica, radiológica y microbiológica de las BE en IDP está poco descrita, de las tres escalas disponibles para su clasificación, los resultados indican que BSI se adapta mejor a los pacientes con IDP dada las características intrínsecas de este grupo de enfermedades. En las BE, la identificación de los factores de riesgo es relevante e importante en el manejo de esta enfermedad dada la alta morbi-mortalidad que presentan el padecerlas.

Las IDP con mayor presencia de BE son las que afectan a la inmunidad humoral siendo el caso de la Inmunodeficiencia común variable, esta entidad es considerada una de las cuatro principales IDP, independientemente del tipo de inmunodeficiencia que se trate. La inmunodeficiencia común variable se asocia más a BE por ser una entidad que cursa con neumonías de repetición por la deficiencia de anticuerpos descrita en series europeas y latinoamericanas; muchos de estos pacientes desarrollan afección pulmonar progresiva como resultado de las infecciones sub-clínicas e inflamación. A pesar de ser prevalente, presenta más daño pulmonar a comparación de otro tipo de IDP como la deficiencia selectiva de IgA, la cual en la mayoría de las veces cursa asintomática (22, 23).

De las características demográficas de la población de estudio, no se encontró predominio de sexo. Llama la atención la edad de los pacientes, ya que se esperaría encontrar a las IDP en niños, más que en adultos, la inmunodeficiencia común variable tiene una edad de presentación bimodal (10 y 30 años). Nicholas y cols describieron de manera retrospectiva que la edad al diagnóstico de las IDP fue de 30 años y la comorbilidad más común de este grupo de pacientes fue la enfermedad pulmonar crónica la que generó la disminución de la calidad de vida; lo anterior demuestra que el diagnóstico se puede encontrar en estos grupos etarios, si bien los síntomas pueden ocurrir desde la infancia, por lo general se manifiestan de manera tardía y los pacientes afectados están sujetos a infecciones recurrentes y graves (38).

El tiempo de retraso en el diagnóstico de la IDP tomando en cuenta el inicio de los síntomas bronquiales fue mayor en comparación con otras series, alrededor de 36 meses, factor que probablemente contribuyó al desarrollo de neumonías y subsecuentemente BE. Es importante que el médico de primer contacto conozca los signos de alarma para IDP de Jaffrey Model, que están orientados a evaluar IDP de tipo humoral y se pueden evaluar durante el desarrollo de la historia clínica. En la presente tesis, los pacientes tenían 3 signos (2 o más neumonías en un año, necesidad de recibir antibióticos intravenosos para eliminar infecciones y 2 meses o más de tratamiento con antibiótico con escaso efecto), el conocer dichos criterios ayudará a identificar población de riesgo y evitará consecuencias graves y crónicas como las BE (6).

Una de las principales comorbilidades de los pacientes con IDP y BE es la afección pulmonar, respecto a ello el diagnóstico espirométrico que predominó fue el patrón obstructivo, comportándose de forma similar a los reportado en otras series (BE no fibrosis quística, que incluyen a las BE por IDP) (31). Es probable que la inflamación persistente *in situ* de la pared bronquial de los pacientes con IDP y BE genere remodelamiento de la vía aérea (33). Las BE son el resultado de un microambiente inflamatorio crónico que desencadena la degradación y daño del tejido de las vías respiratorias. Independientemente de la etiología de las BE, la compleja interacción entre infección e inflamación genera un círculo vicioso proinflamatorio y antiinflamatorio que conduce progresivamente a la generación de bronquiectasias y destrucción de la arquitectura pulmonar. Las células inflamatorias participantes de la respuesta inflamatoria son los macrófagos y los neutrófilos por la generación de proteasas y especies reactivas de oxígeno que representan mediadores claves para la degradación y destrucción de los componentes del tejido pulmonar. Por otro lado, los eosinófilos contribuyen a la lesión tisular por la producción de la proteína catiónica del eosinófilo y la proteína X eosinófilica que inciden en el deterioro de la función pulmonar. Las células T helper 2 (Th2) constituyen otro componente clave de la respuesta inflamatoria de

las BE, por la presencia de las citocinas como la interleucina 4 (IL-4) y la quimiocina CCL12/TARC, ambas se han correlacionado con la disminución de la función pulmonar (39). Todos estos mecanismos inmunológicos fisiopatológicamente son similares al asma y con ello genere un patrón obstructivo en la espirometría.

El microorganismo que prevaleció en los pacientes con IDP y BE fueron *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, a diferencia de las series de casos con BE, donde el principal patógeno involucrado es *Pseudomonas sp* (26). Las IDP humorales tienen alteraciones cuantitativas y cualitativas de los anticuerpos contra los principales microorganismos causantes de neumonías, esto conlleva a que sean susceptibles a infecciones recurrentes y posteriormente el desarrollo de BE por el inmunocompromiso inherente de la IDP. Las IDP reciben tratamiento profiláctico con antibióticos, uno de ellos es el trimetoprim/sulfametoxazol, que es considerado como una terapia sensible en esquema preventivo *Pseudomonas sp*. (40), y podría ser la causa de la ausencia del crecimiento de este microorganismo en las IDP. Hay patologías que cursan con BE y no presentan crecimiento bacteriano, si no otro tipo de especie como *Aspergillus fumigatus* como caso de las BE por ABPA.

Cuando evaluamos a las IDP con BE por medio de las tres escalas de gravedad, ambas escalas clasificaron a los pacientes de manera muy diferente, encontrando que si se utiliza FACED y/o E-FACED se clasifican en su mayoría en leves y en menor proporción en moderadas, en cambio si utilizamos BSI, la mayoría de se clasifican en moderadas y graves.

Las herramientas utilizadas para controlar, vigilar y monitorizar las enfermedades pulmonares como las BE son las establecidas por la Sociedad Británica de Tórax con el índice de BSI, además de FACED y E-FACED, diseñadas para las BE no fibrosis quística y con ello predecir mortalidad, exacerbaciones y hospitalizaciones, estratificar a los pacientes de alto o bajo riesgo y con ello beneficiarse de algún tipo de intervenciones o tratamiento así como minimizar los costos en atención en

salud; por lo que estas escalas pueden ser útiles para el seguimiento de las IDP (36).

Debido a las múltiples etiológicas de las BE no fibrosis quística, ningún parámetro ha demostrado ser suficiente para determinar gravedad y pronóstico (19). Existe poca evidencia científica que estudie en específico a las BE con IDP.

Uno de los estudios representativos donde incluyen a las IDP fue el realizado por Martínez García y col, donde a pesar de presentar una prevalencia baja, si fueron identificadas en esta serie aunque el objetivo del trabajo fue emplearlas como una de las etiológicas de BE no fibrosis quística para la validación de la escala FACED (19).

Para las BE no fibrosis quística, aplicar las escalas FACED, E-FACED no han demostrado diferencias significativas entre las dos para predecir mortalidad en la presente investigación, ya que ambas escalas mantienen un excelente valor predictivo para la mortalidad por cualquier etiología para periodos cortos (1 año) y largos (más de 5 años), además de ser validadas en cohortes de diferentes países incluyendo Europeas y Latinoamericanas (27, 28, 29).

Cuando se toma en cuenta la etiología de las BE no CF, la gravedad se clasifica de forma diferente con las escalas FACED y BSI. Las BE post-tuberculosis y las BE no post-tuberculosis (idiopáticas, EPOC, enfermedad de tejido conectivo, IDP, asma y ABPA), FACED solo logró distinguir mortalidad entre el grupo leve y moderado y BSI entre el grupo moderado y grave. Los pacientes con etiología post-tuberculosis no fueron adecuadamente calificados por FACED y BSI, pero las BE no post-tuberculosis tuvieron mayor puntuación con ambas escalas. Las escalas pueden predecir mortalidad en los dos grupos, pero la clasificación si difiere en relación a la etiología y el tipo de escala de gravedad empleada (30).

De los estudios más representativos de IDP y BE fue el de Sara Lonni, donde las BE fueron clasificadas por medio de la escala BSI en leves (35%), moderadas (43%), y graves (20%), difiriendo con los porcentajes de nuestro estudio para la esa escala (31). Se desconoce el tipo de IDP porque no se hizo una clasificación

etiológica del tipo de IDP, el diagnóstico se basó únicamente en los niveles de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgE), pudiendo concluir que no se trate de una IDP por falta de constructo diagnóstico por medio de los criterios de ESID para cada IDP o que nuestros resultados sean el reflejo y el comportamiento de las IDCV por ser la IDP más prevalente.

De las tres escalas utilizadas, evaluamos cuál de todas las variables pudo clasificar mejor a los pacientes y que esto se reflejara con significancia estadística. Incluimos y comparamos a los pacientes con IDP vs BE de etiología ABPA diagnosticadas según los criterios modificados de la Sociedad Internacional de Micología Humana y Animal (ISHAM The International Society for Human & Animal Mycology) del 2013 (anexo 1). Cuando utilizamos FACED para ambas patologías, ninguno de sus 5 variables mostraron significancia estadística, pero si aplicamos E-FACED donde la única diferencia es que se agregan las exacerbaciones/hospitalizaciones, los pacientes con IDP presenta más de 2 exacerbaciones y la ABPA ninguna. Para el puntaje total si se encontró significancia estadística pero al corregir el valor de p con Bonferroni no se demostró.

La puntuación FACED utiliza variables dicotómicas simples y E-FACED relaciona esas mismas variables más la presencia de exacerbaciones graves en un año, esto hace que aumente significativamente la capacidad pronóstica de futuras exacerbaciones y hospitalizaciones en el transcurso de un año, por lo que es una variable válida para detectar pacientes con mayor gravedad (25). Agregar esta variable no hace que la escala sea más compleja pero mejora la capacidad pronóstica para la morbi-mortalidad, y al mismo tiempo mantiene el puntaje de FACED para clasificar los diferentes grados de gravedad, es por ello que la clasificación de la gravedad de las bronquiectasias en IDP/ABPA son iguales en las dos escalas (FACED como E-FACED), pero las exacerbaciones si nos orienta a que puede ser una variable potencialmente modificable o prevenible posiblemente con tratamiento y vigilancia estrecha de los pacientes. De esta forma

se amplía su aplicabilidad clínica y su uso potencial en la práctica diaria y en estudios de investigación en los pacientes con bronquiectasias.

Con la escala BSI se clasificaron con mayor gravedad las BE con IDP comparado con el grupo de ABPA ya que consideramos que clasifica mejor a los pacientes con IDP porque presenta características inherentes a la IDP como lo son las exacerbaciones, las hospitalizaciones previas, presencia de otros microorganismos y un bajo IMC. Los pacientes con IDP tienen bajo peso o desnutrición, y los pacientes de ABPA que presentan sobrepeso, esta variable no había sido considerada en las otras dos escalas.

En el estudio de Chalmers y cols, con el que se validó la escala BSI, se observó que las exacerbaciones previas representaban un OR de 2.3 (IC 95% 1.02-4.03), las hospitalizaciones OR 2.43 (IC 95% 1.02-4.03) y se asociaron significativamente con incremento en la mortalidad, con un peso relativamente muy importante en el valor final de la puntuación (15).

BSI a pesar de ser más extensa y compleja por que utiliza 9 variables, en comparación con las otras escalas, ha demostrado poseer capacidad pronóstica para las exacerbaciones/hospitalizaciones en los pacientes con bronquiectasias de otras etiológicas, siendo de forma muy similar en las bronquiectasias por IDP.

Nuestras limitantes fueron que las inmunodeficiencias primarias son enfermedades poco frecuentes lo que limitó el universo de estudio, aun así más de la mitad de los pacientes con este grupo de enfermedades desarrollaron BE al momento del diagnóstico. Para futuros estudios se debe de realizar un seguimiento a 5 años de los pacientes con BE e IDP para evaluar pronósticos de hospitalizaciones y exacerbaciones lo cual podrá establecer medidas preventivas eficaces en este grupo de pacientes.

Para fines de estudio no se tomaron en cuenta esquemas terapéuticos que probablemente pudieron influir en las mediciones de los patrones respiratorios. Es necesario comparar al grupo de pacientes con IDP contra otros grupos de pacientes con BE de etiología más común como la fibrosis quística.

VIII. Conclusiones

La escala BSI evalúa de mejor manera a los pacientes con IDP dada las características intrínsecas de los pacientes, clasificándolas como moderadas a graves.

La gravedad de las bronquiectasias de IDP por IDCV son de moderadas a graves.

La gravedad de las bronquiectasias de los pacientes con IDP es mayor en comparación con pacientes con otra etiología asociada a BE como ABPA mediante la clasificación BSI.

.

IX. Bibliografía

- 1.-Shereen M. Reda,1 * Dalia H. El-Ghoneimy,1 Hanaa M. Afifi2, “Clinical Predictors of Primary Immunodeficiency Diseases in Children” Allergy Asthma Immunol Res. 2013 March;5(2):88-95.
- 2.-Al-Herz W et al, “Primary immunodeficiency diseases: An Update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency”. From immunol. 2016;5 (april).
- 3.-Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JL, et al. “Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought”. J Clin Immunol.2013;33(1): 1–7.
- 4.- Cambray-Gutiérrez JC et al. Clínica de inmunodeficiencias primarias en adultos Rev Alerg Mex. 2016;63(4):334-341.
- 5.- Gina María De camps-Solano, María Eugenia Vargas-Camaño, María Isabel Castrejón-Vázquez, Sara Elva Espinosa-Pallida, Lizbeth Blancas-Galicia, Edgar Alejandro Medina-Torres “Registro de inmunodeficiencias primarias en un Centro Médico de Alta Especialidad en México, Alergia, Asma e inmunología Pediátrica, vol 22, Nùm 1, enero-abril 2013 p 8-10.
- 6.- Guaní-Guerra Eduardo et al, “Clinical Study Primary Immunodeficiency Diseases at Reference and High-Specialty Hospitals in the State of Guanajuato, Mexico” Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International Volume 2013, Article ID 187254, 6 pages.
- 7.-Joshi AY, Iyer VN, Hagan JB, St Sauver JL, Boyce TG. “Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a populationbased cohort study”. Mayo ClinProc Mayo Clin. 2009;84(1):16–22.
- 8.- Modell V1, Gee B, Lewis DB, Orange JS, Roifman CM, Routes JM, Sorensen RU, Notarangelo LD, Modell F. “Global study of primary immunodeficiency

diseases (PI)--diagnosis, treatment, and economic impact: an updated report from the Jeffrey Modell Foundation” *Immunol Res.* 2011 Oct;51(1):61-70.

9.-Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, et al, “Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency”. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:S1-63.

10.- Chiriaco M, Salfa I, Di Matteo G, Rossi P, Finocchi A, Chronic granulomatous disease: Clinical, molecular, and therapeutic aspects.*Pediatr Allergy Immunol.* 2016 May;27(3):242-53.

11.-Guillerman RP. “Imaging of childhood interstitial lung disease”.*Pediatr Allergy ImmunolPulmonol* 2010; 23:43–68.

12.-Rebecca H. Buckley, MD, “Immune Deficiency Foundation (IDF). Diagnostic and clinical care guidelines for primary immunodeficiency diseases”. Towson, MD: IDF, 2009.

13.-O’Donnell AE. “Bronchiectasis”. *Chest* 2008; 134: 815–823.

14.-Pasteur MC, Bilton D, Hill AT; “British Thoracic Society Bronchiectasis Non-CF Guideline Group” *Thorax* 2010;65:i1–i58.

15.-Chalmers James D. et al, “The Bronchiectasis Severity Index An International Derivation and Validation Stud” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* Volume 189 Number 5, March 1 2014.

16.-McShane PJ,Naureckas ET, Tino G, Streck ME. “Non-cystic fibrosis bronchiectasis”. *Am J RespirCrit Care Med* 2013;188:647–656.

17.- Seitz AE, Olivier KN, Adjemian J, Holland SM, Prevots R. “Trends in bronchiectasis among Medicare beneficiaries in the United States”, 2000 to 2007. *Chest* 2012;142:432–439.

18.-Pamela J. McShane¹, Edward T. Naureckas¹, Gregory Tino², and Mary E. Streck¹ “Non–Cystic Fibrosis Bronchiectasis” AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE VOL 188 2013.

19.-MartínezGarcía M. et al, “Multidimensional approach to non-Cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score” EurRespir J 2014.

20.- Rosales-Mayor E, PolverinoE, Raguer L, Alcaraz V, GabarrusA, Ranzani O, et al, “Comparison of two prognostic scores (BSI and FACED) in a Spanish cohort of adult patients with bronchiectasis and improvement of the FACED predictive capacity for exacerbations. PLoSONE 12, 2017.

21.-Kelly S Brower et al “The etiologies of non-CF bronchiectasis in childhood: a systematic review of 989 subjects BMC Pediatrics 2014, 14:299.

22.-Kumar A et al “Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Children: Clinical Profile, Etiology and Outcome”, Indian Pediatr. 2015 ene; 52 (1): 35-7.

23.-S. L. Johnston et al, “British Thoracic Society Guideline for non CF bronchiectasis”, Vol 65 Issue Suppl I Thorax July 2010.

24.-James D. et al “The Bronchiectasis Severity Index An International Derivation and Validation Study” American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 189 Number 5 | March 1 2014.

25.-Martinez-García Ma et al “Predicting high risk of exacerbations in bronchiectasis: the e-FaCeD score” International Journal of COPD 2017:12 275–284.

26.-Davies G, Wells AU, Doffman S, et al. “The effect of Pseudomonas aeruginosa on pulmonary function in patients with bronchiectasis”. EurRespir J 2006; 28: 974–979.

27.-Rodrigo Athanazio et al “Latin America validation of FACED score in patients with bronchiectasis: an analysis of six cohorts”, BMC Pulmonary Medicine (2017) 17:73.

- 28.-De la Rosa Carrillo et al, "The annual prognostic ability of FACED and E-FACED scores to predict mortality in patients with bronchiectasis" ERJ Open Res 2018; 4: 00139-2017.
- 29.- Minov J, Karadzinska-Bislimovska J, Vasilevska K, Stoleski S, Mijakoski D. "Assessment of the Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis Severity: The FACED Score vs the Bronchiectasis Severity Index". Open Respir Med J. 2015; 9: 46-51.
- 30.- Hong Wang, "Clinical Characteristics and Validation of Bronchiectasis Severity Score Systems for Post-Tuberculosis Bronchiectasis", The Clinical Respiratory Journal 2018.
- 31.- Sara Lonni et al, "Etiology of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Adults and Its Correlation to Disease Severity" Ann Am Thorac Soc Vol 12, No 12, pp 1764–1770, Dec 2015.
- 32.-McCusker C, Warrington R. "Primary Immunodeficiency". Allergy Asthma Clin Immunol. 2011;7Suppl 1.
- 33.- Melvin Berger a*, Bob Geng b, D. William Cameron c, Ladonna M. Murphy a, Edward S. Schulman d "Primary immune deficiency diseases as unrecognized causes of chronic respiratory disease" Respiratory Medicine 132 (2017) 181–188.
- 34.- Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluña JJ, Perpiñá M, Román P, Soriano J. "Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. Chest. 2007;132:1565–1572.
- 35.- B. Amalakuhan, D.J. Maselli, M.A. Martinez-Garcia, "Update in bronchiectasis 2014", Am. J. Respir. Crit. Care Med. 192 (10) (2015) 1155–1161.
- 36.-S. Jolles et al, "Screening protocols to monitor respiratory status in primary immunodeficiency disease: findings from a European survey and subclinical infection working group" Clinical and Experimental Immunology, (2017) 190: 226–234.

37.- Van de Ven AA et al, "A CT scan score for the assessment of lung disease in children with common variable immunodeficiency disorders" *Chest*. 2010 Aug;138(2):371-9.

38.- Nicholas L. Rider et al, "Health-Related Quality of Life in Adult Patients with Common Variable Immunodeficiency Disorders and Impact of Treatment" *J Clin Immunol* (2017) 37:461–475.

39.- Jürgen Schäfer et al, "Pathogenesis, imaging and clinical characteristics of CF and non-CF bronchiectasis" *BMC Pulmonary Medicine* (2018) 18:79.

40.- D Byron May, PharmD, BCPS, "Trimethoprim-sulfamethoxazole: An overview" *Post TW*, ed. UpToDate, Jul 2018.

X. Anexos

Anexo 1. Criterios diagnósticos de ABPA modificados ISHAM 2013.

Criterios diagnósticos de ABPA 2013
1.- Antecedente de asma o fibrosis quística
2.- Criterios obligatorios: a) IgE > 1000 UI/mL y b) prueba cutánea o > de IgE específica a <i>Aspergillus</i>
3.- > de 2 criterios: a) Eosinofilia > 500 cél. b) Precipitinas o > de IgG para <i>Aspergillus</i> c) cambios radiológicos o bronquiectasias

Anexo 2. Criterios de ESID 2016:

Tipo de inmunodeficiencia	Criterios clínicos para un diagnóstico probable
Immunodeficiencia común variable	<p>Al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none">• Mayor susceptibilidad a la infección• Manifestaciones autoinmunes• Enfermedad granulomatosa• Linfoproliferación policlonal inexplicable.• Miembro de la familia afectado con deficiencia de anticuerpos. <p>Y marcada disminución de IgG y marcada disminución de IgA con o sin niveles bajos de IgM (medido al menos dos veces; <2 SD de los niveles</p>

	<p>normales para su edad);</p> <p>Y al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baja respuesta de anticuerpos a las vacunas (y / o ausencia de isohemaglutininas); es decir, ausencia de niveles de protección a pesar de la vacunación cuando se definió. • Células B de memoria conmutada baja (<70% del valor normal relacionado con la edad). <p>Y se han excluido causas secundarias de hipogammaglobulinemia (ver lista separada).</p> <p>Y el diagnóstico se establece después del 4º año de vida (pero los síntomas pueden estar presentes antes).</p> <p>Y ninguna evidencia de deficiencia profunda de células T, definida como 2 de las siguientes (y = año de vida):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Números de CD4 / microlitro: 2-6y <300, 6-12y <250,> 12y <200 •% ingenuo CD4: 2-6y <25%, 6-16y <20%,> 16y <10% • Proliferación de células T ausente
Deficiencia selectiva de IgA	<p>Al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mayor susceptibilidad a la infección • Manifestaciones autoinmunes • Miembro de la familia afectado <p>Y diagnóstico después del 4º año de</p>

	<p>vida elgA sérica indetectable (cuando se mide con nefelometría inferior a 0,07 g / l) pero IgG sérica e IgM normales (medida al menos dos veces).</p> <p>Y se han excluido causas secundarias de hipogammaglobulinemia.</p> <p>Y respuesta normal de anticuerpos IgG a todas las vacunas.</p> <p>Y Exclusión del defecto de células T.</p>
Neutropenia cíclica	<p>Fluctuación cíclica del recuento de neutrófilos (cada 16 a 28 días) Durante estos episodios neutropénicos, los síntomas son al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mayor susceptibilidad a las infecciones • Aptitudes orales • Episodios de dolor abdominal
Enfermedad granulomatosa crónica	<p>Al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infección profunda por bacterias y / o hongos (abscesos, osteomielitis, linfadenitis) • Neumonía recurrente • Linfadenopatía y / o hepatomegalia y / o esplenomegalia • Granulomas obstructivos / difusos (tracto gastrointestinal o urogenital)

	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestaciones inflamatorias crónicas (colitis, absceso hepático y formación de fístulas) • Fracaso en prosperar • Miembro de la familia afectado Y ausencia / estallido respiratorio significativamente disminuido (NBT o DHR, medido al menos dos veces)
Síndrome de hiperIgE	<p>IgE > 10 veces la norma para la edad.</p> <p>Y susceptibilidad patológica a enfermedades infecciosas.</p> <p>Y no hay evidencia de deficiencia de células T (bajo número de células T, células T bajas e ingenuas, reducción de la proliferación).</p> <p>Y no hay evidencia de deficiencia de células B (bajo número de células B, hipogammaglobulinemia).</p>
Deficiencia selectivas de IgG	<p>Infecciones (bacterias recurrentes o severas) Y niveles normales de suero / plasma IgG, A y M.</p> <p>Y Niveles bajos en una o más subclases de IgG (documentadas dos veces).</p> <p>Y Respuesta normal de anticuerpos IgG a algunas vacunas</p> <p>Y Exclusión del defecto de la célula T.</p>
Deficiencia de complemento	<p>Al menos uno de los siguientes;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mayor susceptibilidad a las infecciones (<i>Neisseria</i> o <i>estreptococos</i>).

	<ul style="list-style-type: none"> •Glomerulonefritis • Antecedentes familiares de deficiencia sintomática de C3. <p>Y CH50 / CH100 y AP50 / AP100 menos del 10% de la actividad de control</p> <p>Y Ausencia de C3 inmunoquímico con niveles normales de Factor H e I.</p>
--	---

Anexo 3 Características de la TACAR

Característica	Presencia	Ausencia
Bronquiectasias cilíndricas		
Árbol en gemación		
Opacidades		
Imagen en vidrio despulido		
Nódulos pulmonares		
Quistes o bullas		
Atrapamiento aéreo		