



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN EL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS
DE TUXTLA GUTIÉRREZ, CHIAPAS
2012 – 2017

TESIS

Que para obtener el título de especialidad en
PEDIATRA

Presenta

DRA. LILIANA OVILLA MORENO

ASESOR CLÍNICO

Dra. Rosa Eira Pascual Antonio

ASESORES METODOLÓGICOS

Dr. José Luis Lepe Zúñiga

Dra. Helen Ariadne Ralda Gómez





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
RESIDENCIAS MÉDICAS
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS

**INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN EL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE TUXTLA GUTIÉRREZ, CHIAPAS
2012 - 2017**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

Presenta

DRA. LILIANA OVILLA MORENO

TUTOR DE TESIS

Dra. Rosa Eira Pascual Antonio
Médico Adscrito Alergia e Inmunología Pediátricas
FIRMA

ASESORES METODOLÓGICOS

Dr. José Luis López Zúñiga
Investigador en Ciencias Médicas
FIRMA

Dra. Helen Ariadna Ralda Gómez
Profesor Titular del Programa de Residencias
FIRMA

DIRECTOR DE PLANEACIÓN, ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

Dr. Fernando Tapia Garduño
FIRMA

Tuxtla Gutiérrez, Chiapas. Julio de 2019

DEDICATORIA

A DIOS

Por las fuerzas que me da cada día para seguir adelante y lograr cada uno de mis sueños. Por cumplir cada anhelo de mi corazón, porque sé que Él es el autor de todo lo que he conseguido en la vida.

A MI ESPOSO

Por ser mi mejor impulso, por su apoyo incondicional en todo momento, por no dejar que me rinda cuando parece que todo está gris. Por siempre creer en mí. Gracias, por tanto.

A MI FAMILIA

Por enseñarme que el esfuerzo y la dedicación son importantes, que la lucha siempre tiene una recompensa y que la valentía no debe faltar. Gracias por ser mi sustento y mi inspiración para ser mejor cada día.

A MIS PROFESORES

Por ser mi ejemplo a seguir, por implantar en mí disciplina y perseverancia. Sin su ayuda mi meta no habría sido alcanzada. Gracias por ser parte de mi formación.

INDICE

I.- MARCO TEÓRICO	5
1.1 Antecedentes.....	5
1.2 Epidemiología.....	5
1.3 Conceptos generales.....	7
1.4 Desarrollo del sistema inmunitario.....	8
1.5 Definición.....	9
1.6 Clasificación.....	9
1.7 Etiología.....	12
1.8 Manifestaciones clínicas.....	12
1.9 Características de las principales inmunodeficiencias primarias.....	17
1.9.1 Deficiencia de anticuerpos (Linfocitos B)	17
1.9.2 Deficiencia de linfocitos T	19
1.9.3 Enfermedades por deficiencia de neutrófilos.....	22
1.10 Diagnóstico	24
1.11 Tratamiento.....	31
II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	33
III.- JUSTIFICACIÓN	33
IV.OBJETIVOS.....	33
4.1 Generales.....	33
4.2 Específicos	33
V.-DISEÑO METODOLÓGICO.....	34
5.1 Diseño de estudios.....	34
5.2 Descripción del área de estudio	34
VI.- UNIVERSO DE ESTUDIO Y/O TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	34
VII.- DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE ESTUDIO.....	35
7.1 Criterios de inclusión.....	35
7.2 Criterios de exclusión.....	35

VIII.- PERIODO DE ESTUDIO.....	35
IX.- VARIABLES.....	35
X.- TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	37
XI.- TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.....	37
XII.-RESULTADOS.....	38
XIII.- DISCUSIÓN.....	49
XIV.- CONCLUSIÓN	54
XVI.- CRONOGRAMA.....	55
XVII.- BIBLIOGRAFIA.....	56

I. MARCO TEORICO

Antecedentes

El origen de la inmunología está históricamente ligado a las enfermedades infecciosas; el primer registro relacionado trata de la protección que contra la viruela logró en 1798 Edward Jenner, quien inoculó el pus de las úlceras de una granjera con viruela en los brazos de un niño sano de ocho años, quien mostró inmunidad contra los intentos posteriores en los que se le quería causar viruela. A partir del siglo XIX el trabajo que muchos investigadores han hecho en modelos animales y humanos, ya sean sanos o enfermos, ha dilucidado los mecanismos de la respuesta inmunitaria. (1)

El estudio de las IDP se inició posterior a la segunda guerra mundial, una vez que se implementó el uso de antibióticos como las sulfamidas, llamando poderosamente la atención a médicos y científicos, el hecho de que un grupo de niños mostraban enfermedades infecciosas recurrentes causadas por varias especies bacterianas. En sus esfuerzos por comprender esta inusual presentación clínica, distinguidos pioneros descubrieron ciertos fenotipos del sistema inmune asociados a agamaglobulinemia o neutropenia. Estudios posteriores indicaron que estos defectos tenían rasgos hereditarios tipo Mendeliano, algunos de los cuales eran autosómico recesivos, mientras que otros eran ligados al cromosoma X. (11). La publicación del primer caso de agamaglobulinemia, que fue el caso de un niño de ocho años con infecciones neumocócicas recurrentes y ausencia de gammaglobulina y que publicó Ogden Bruton en 1952, se considera el origen del estudio y de la atención a las inmunodeficiencias. (1). Describiendo la primera inmunodeficiencia primaria, la agamaglobulinemia ligada al cromosoma X; más tarde se identificó que el responsable es el gen mutado de *BTK* (*tirosin-kinasa de Bruton*) (2).

Se han descrito por lo menos 200 formas distintas de inmunodeficiencia primaria. Los avances en la investigación médica han permitido la identificación de más de 140 genes responsables de los diferentes fenotipos que caracterizan a estos trastornos. Con excepción de la deficiencia de IgA, la cual se reporta en uno de cada 300 a 400 nacidos vivos, todas las otras formas de inmunodeficiencia primaria son raras, con una prevalencia global de aproximadamente uno por cada 10,000 habitantes. Se ha observado una frecuencia mayor en poblaciones endogámicas o con tasas altas de consanguinidad. (3).

Epidemiología

La prevalencia reportada varía entre países y sus regiones, esto se explica por el escaso conocimiento de estas enfermedades y la falta de diagnóstico y registro epidemiológico. Los médicos comúnmente no están informados sobre la presentación clínica de las inmunodeficiencias primarias y, en consecuencia, los pacientes fallecen o permanecen sin tratamiento durante varios años. En países en vías de desarrollo, la información epidemiológica de estas enfermedades se encuentra limitada por la falta de conocimiento y los medios para su diagnóstico y tratamiento; esto ocasiona retraso en el manejo preciso, lo que conlleva complicaciones irreversibles y en ocasiones la muerte. (3).

Tanto la distribución como la prevalencia de las IDP varían entre los distintos grupos humanos debido a las características genéticas y al acceso a los recursos diagnósticos. En cuanto al sexo, las IDP son más frecuentes en hombres debido al patrón de herencia ligado al cromosoma X. En cuanto a la clasificación, son más frecuentes las IDP que afectan al sistema humoral. La prevalencia de las IDP en los países desarrollados es de 1 entre 200 000 nacidos vivos. (2).

Según la actualización del registro Europeo de Inmunodeficiencias Primarias en 2011, España y Francia son los países con mayor prevalencia de IDP, derivado de una incidencia de 1/10.000 recién nacidos vivos. En Irán, se han diagnosticado 930 casos durante tres décadas en 16 centros médicos. De las diagnosticadas se encontraron 40 tipos de inmunodeficiencias de las cuales las deficiencias de anticuerpos fueron las más comunes (38.4%), seguidas por la enfermedad granulomatosa crónica (17.8%), que es un defecto de la fagocitosis. La proporción de afectación hombre-mujer fue de 1.7 a 1. Más de 60% de los pacientes tenía antecedentes de consanguinidad. (C3).

En Australia y Nueva Zelanda se reporta una prevalencia que va de 4.9 a 12.4 por 100,000 habitantes, dependiendo de la región. El 77% de los casos corresponde a deficiencias de anticuerpos; de éstas, la inmunodeficiencia variable común es el trastorno más reportado (38.4%). (3).

Estados Unidos tiene un registro nacional. En el año 2008 se realizó una encuesta vía telefónica. A través de una lista de números al azar se contactaron 10,000 domicilios en todo el país y se logró entrevistar a 27,000 personas, de las cuales 23 habían sido diagnosticadas como inmunodeficiencias primarias (inmunodeficiencia común variable, deficiencia de IgA, deficiencia de IgG, agamaglobulinemia ligada al cromosoma X, inmunodeficiencia combinada severa y enfermedad granulomatosa crónica). La prevalencia calculada de inmunodeficiencias primarias fue de 1 por cada 1,200 personas, ésta es una frecuencia mayor de la reportada en otros países, quizá porque existe un mejor sistema de diagnóstico. (3).

En México no se cuenta con datos epidemiológicos globales que permitan evidenciar la magnitud de estas enfermedades. El primer reporte de nuestro país corresponde a los datos publicados en 1998 en el también primer reporte del Registro del Grupo Latinoamericano de Inmunodeficiencias Primarias (LAGID). En él participaron ocho naciones que aportaron 1,428 pacientes. Brasil, Argentina y Costa Rica tuvieron las tasas de prevalencia más altas. Los datos que corresponden a México sólo fueron de un centro hospitalario, el Instituto Nacional de Pediatría. Las inmunodeficiencias primarias más comunes fueron la deficiencia de anticuerpos (58%), seguida de los síndromes bien definidos como ataxia telangiectasia y candidiasis mucocutánea crónica (18%) y los trastornos en la fagocitosis. En México, de 2000 a 2005 se reportaron un total 2,368,260 nacimientos por año; en dicho periodo, únicamente se informaron 399 casos de inmunodeficiencias primarias, lo que indica una incidencia de 2.8 por 100,000 nacidos vivos. Del primero al segundo registro de LAGID, México incrementó tres veces el número de pacientes. Si se toma en cuenta la tasa de nacimientos y los datos ofrecidos por el Instituto Nacional de Pediatría, es claro que debe haber un mayor

número de casos registrados, por lo que es necesario insistir en el diagnóstico de estas enfermedades. (3).

Siendo pues importante la prevalencia de las IDP, el desconocimiento de las mismas por los profesionales lleva frecuentemente a infra diagnóstico o a retraso diagnóstico, con morbilidad significativa e importante impacto social y económico, evitables en gran parte al disponer actualmente de tratamientos altamente eficaces e incluso curativos (medidas de soporte, antibióticos, tratamiento sustitutivo con gamaglobulina, trasplante de progenitores hematopoyéticos). Sin embargo, es relativamente fácil sospechar IDP, en base a un conjunto de síntomas y signos que permiten identificar patrones clínicos bastante bien definidos.

Conceptos generales

La capacidad del sistema inmunitario (SI) de protegernos de las agresiones externas encuentra en la respuesta inmunitaria (RI) a los microorganismos y patógenos externos el aspecto más característico de su función. La infección de los microorganismos y parásitos genera patología en el individuo como resultado de dos fuerzas contrapuestas: la virulencia del patógeno y la RI. De hecho, muchas veces la patología asociada a la infección se ve más definida por un exceso de la respuesta anti infecciosa que por la capacidad lesiva del propio patógeno. Por su parte, microorganismos no patógenos que incluso habitualmente, cuando el individuo es inmunocompetente, no llegan ni a interactuar con él pueden llegar a ser patógenos que comprometan la vida del individuo si existe un defecto de la función del SI. (5)

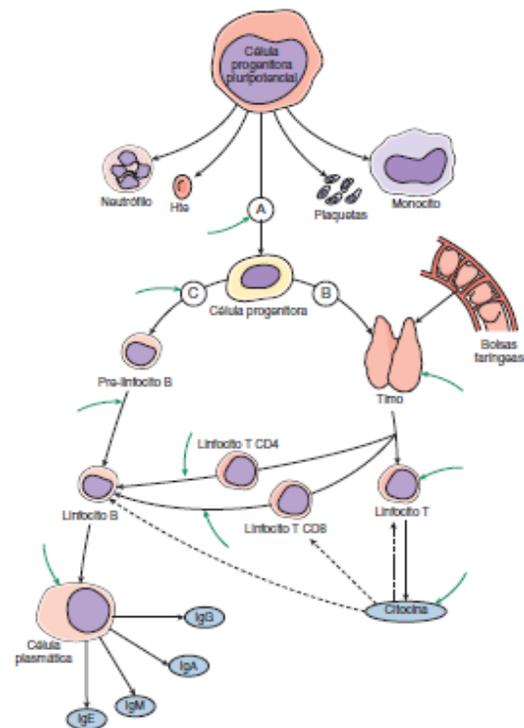
La inmunodeficiencia se refiere a un estado en el que la capacidad del sistema inmunitario para combatir las enfermedades infecciosas se ve comprometida. Las inmunodeficiencias pueden ser el resultado de un defecto congénito de la inmunidad (inmunodeficiencia primaria [IDP]) o pueden ser secundarias a otros procesos como una infección o un fármaco (inmunodeficiencia secundaria). Así las inmunodeficiencias (la falta de función inmunitaria) se han caracterizado por un exceso de infecciones, y los distintos cuadros de infección (bacterias o virus) han permitido definir el componente del SI que disfunciona. Aunque en la actualidad el concepto de inmunodeficiencia se ha ampliado y existen inmunodeficiencias (entendidas no sólo como defecto funcional hacia las infecciones, sino también como déficit de algún componente del SI). (5)

La función primordial del sistema inmune es la diferenciación entre los antígenos propios y los no propios (por ejemplo, agentes infecciosos); cuando existe una alteración en él, las manifestaciones clínicas más frecuentes son las infecciones, así como la auto inflamación, la autoinmunidad, las alergias y las neoplasias. En el proceso de protección contra la propagación de agentes infecciosos en el organismo, solo algunos individuos experimentan infecciones que se salen de control. El trastorno cuya causa es un defecto genético en uno o más componentes del sistema inmune recibe el nombre de inmunodeficiencia primaria (IDP), originada por la alteración de una o más proteínas del sistema inmune celular o humoral, lo que explica la diversidad o heterogeneidad en la susceptibilidad particular a diferentes agentes infecciosos. (2)

Desarrollo del sistema inmunitario

La inmunidad celular (linfocito T) y humoral (linfocito B) surge a partir de células progenitoras hematopoyéticas pluripotenciales (figura1). Los progenitores pluripotenciales iniciales se detectan alrededor de la 4ª Semana de gestación. En la 5.ª-6.ª semanas de gestación, estas células aparecen en el hígado, que en este momento es el principal lugar de desarrollo. Se encuentran células precursoras en el timo en la 8.ª semana. Las células progenitoras no aparecen en la médula ósea hasta la 12.ª semana de gestación. Estas mismas células progenitoras de la médula ósea también son fuente de leucocitos polimorfo nucleares, macrófagos y monocitos, que también participan en la defensa del hospedador. En respuesta a señales procedentes del ambiente interno del hospedador, las células progenitoras generan un gran número de linfocitos que maduran en linfocitos T y B que se hacen capaces de reaccionar a los antígenos. Los linfocitos T dependientes del timo se hacen reactivos para las respuestas inmunitarias celulares dirigidas contra microorganismos patógenos comunes, como virus y hongos. Los linfocitos T también son importantes en la expresión de la citotoxicidad tumoral y el rechazo de homo injertos. Los linfocitos T colaboran en la inmunorregulación de la función del linfocito B a través de subpoblaciones de linfocitos T cooperadores (Th; CD4) y supresores (CD8). También derivados de las células progenitoras pluripotenciales, los linfocitos B favorecen el desarrollo de las células plasmáticas. Las células plasmáticas secretan las inmunoglobulinas que tienen capacidad funcional para reconocer el antígeno y se definen como anticuerpos. (8)

Figura 1. Desarrollo de linfocitos T y B a partir de las células progenitoras. Las flechas indican varios lugares posibles de desarrollo anormal. Los defectos inmunitarios celulares a lo largo de la vía A dan lugar a inmunodeficiencias combinadas T y B. Los defectos a lo largo de varios lugares de las vías B y C dan lugar a varias deficiencias de linfocitos T y b. Linfocito T CD4 (cooperador) CD (supresor) Htc, hematíes; Ig, inmunoglobulinas.



Definición

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son enfermedades hereditarias muy heterogéneas, producidas en su mayoría por defectos en un gen que condiciona una alteración cuantitativa y/o cualitativa del sistema inmune y, en consecuencia, mayor riesgo de infecciones por gérmenes encapsulados u oportunistas, fenómenos autoinmunes o alérgicos y un riesgo aumentado de neoplasias. (4). Las IDP siguen mayoritariamente una herencia mendeliana simple (autosómica dominante, recesiva o ligada al cromosoma X), por lo que la historia familiar es importante. (5). En la mayor parte de los casos, se trata de trastornos monogénicos; sin embargo, en otros casos tienen un origen poligénico más complejo. La penetrancia de la enfermedad, la variabilidad de su expresión y las interacciones gen-ambiente pueden contribuir a su diversidad fenotípica. (3).

Los defectos genéticos de estas patologías desencadenan alteraciones en los mecanismos de defensa, comandados tanto por los componentes de la inmunidad innata como de la adaptativa y que pueden generar: 1) Ausencia total o parcial de algunos de los componentes celulares que lo conforman, 2) Deficiencia funcional de sus componentes, 3) Defectos en la capacidad de reconocimiento antigénico, 4) Imposibilidad para la interconexión o comunicación entre los elementos de la respuesta inmune, 5) Incapacidad para generar una respuesta efectora adecuada e 6) Imposibilidad para activar los mecanismos reguladores necesarios para el control de la respuesta inmune efectora. (11)

La mayoría de las IDP se manifiestan en el primer año de vida, no obstante, pueden presentarse a cualquier edad incluyendo adultos, de ambos sexos. Aunque las inmunodeficiencias secundarias son mucho más frecuentes que las primarias en el adulto, en el niño el peso de las primarias es mucho más relevante. Sin embargo, en los menores de cinco años se presenta más en los varones con una relación 5:1 con respecto a las mujeres, mientras que en los adultos la frecuencia es muy similar. (2)

Es un grupo de enfermedades de origen genético en las que existe una alteración cuantitativa y/o funcional de los diferentes mecanismos implicados en la respuesta inmunológica. Ello origina mayor susceptibilidad a padecer infecciones, al desarrollo de neoplasias y a la aparición de fenómenos alérgicos y autoinmunes. (4)

Clasificación

Las IDP se clasifican según el defecto del sistema inmune (SI) subyacente o por combinaciones de ellos, ya sea por alteración en la cantidad o calidad de sus componentes. Se han propuesto diversas clasificaciones de las IDP con base en criterios como la edad de inicio, el tipo de susceptibilidad a los agentes infecciosos y la localización de la infección. La clasificación más reciente, de 2015, fue propuesta por expertos de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología" (IUIS, *Internacional Unión of Immunological Societies*). En ella se describen nueve grupos: inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral, inmunodeficiencias combinadas con características específicas o relacionadas con un síndrome, deficiencias predominantemente de anticuerpos, enfermedades de desregulación

inmune, defectos congénitos en el número o función de fagocitos, defectos en la inmunidad intrínseca e innata, trastornos auto inflamatorios, deficiencias del complemento y fenocopias de IDP. (2). (Tabla 1).

Las IDP son entidades muy heterogéneas, de manera que hasta la fecha se han descrito más de 250 tipos de IDP con defecto genético conocido. Cada uno de estos grupos incluye distintas entidades definidas según el gen/proteína identificado como responsable de la patología (tabla 1). Además, esta clasificación se actualiza periódicamente con el fin de incluir las entidades que se van descubriendo gracias al empleo de nuevas técnicas. (4)

Tabla 1. Clasificación de inmunodeficiencias primarias OMS/UI SI (2015)
1. Defectos congénitos del número o función de los fagocitos
<i>1.1 Neutropenias congénitas</i>
1.1.1 Neutropenia congénita grave (Kotsmann)
1.1.2 Neutropenia cíclica
1.1.3 Neutropenia ligada a X.
<i>1.2 Defectos de movilidad</i>
1.2.1 Defectos de adhesión leucocitaria 1
1.2.2 Defectos de adhesión leucocitaria 2
1.2.3 Déficit de Rac2 GTPasa
1.2.4 Periodontitis juvenil localizada
1.2.5 Síndrome de Papillon- Levefevre
1.2.6 Síndrome de Shwachman- Diamond
<i>1.3 Defectos de la actividad microbicida</i>
1.3.1 Enfermedad granulomatosa crónica
1.3.2 Déficit de G6PD
1.3.3 Déficit de MPO
<i>1.4 Defectos leucocitarios microbactericidas</i>
1.4.1 Déficit del receptor IFN- gamma
1.4.2 Déficit de IL2 o su receptor
1.4.3 Defectos de STAT-1
1.4.4 Defectos ISG15
2. Defectos de la inmunidad innata
2.1 Displasia ectodérmica anhidrotica
2.2 Deficiencia de señalización por TIR
2.3 Síndrome de WHIM
2.4 Epidermodisplasia verruciforme
2.5 Encefalitis por virus herpes simple
2.6 Candidiasis mucosa crónica
2.7 Tripanosomiasis
2.8 Predisposición a enfermedades fúngicas
3. Déficits congénitos del sistema del complemento.
4. Inmunodeficiencias combinadas

4.1 <i>Inmunodeficiencia combinada grave (SCID) T-/B+</i>
4.1.1 Déficit de IL7R
4.1.2 Déficit de CD45
4.1.3 Déficit de CD3
4.1.4 Ligada al sexo
4.1.5 Déficit de Jack3
4.2 <i>Inmunodeficiencia combinada grave SCID T-/B-</i>
4.2.1 Déficit de recombinación DNA
4.2.2 Déficit de ADA
4.2.3 Disgenesia reticular
4.3 <i>Síndrome de Omenn</i>
4.4 Déficit de PNP
4.5 Déficit de moléculas HLA-II
4.6 Déficit de CD3
4.7 Déficit de CD8
4.8 Déficit de ZAP-70
4.9 Déficit de TAP-1
4.10 Déficit de TAP-2
4.11 Déficit de WHN
4.12 Síndrome de hiper-IgM ligada al cromosoma X
5. Déficit predominante de anticuerpos
5.1 <i>Deficiencia severa todos isotipos</i>
5.1.1 Agamaglobulinemia LX
5.1.2 Agamaglobulinemia AR
5.2 ID variable común
5.3 Defectos de cambio de isotipo
5.4 <i>Deficiencia de isotipos</i>
5.4.1 Déficit selectivo de IgA
5.4.2 Déficit de subclases de IgG
5.4.3 Déficit del gen de la IgH
5.4.4 Déficit de la cadena ligera de k
5.5 Déficit selectivo de Ac
5.6 Hipogamaglobulinemia transitoria de la infancia
6. Síndromes de inmunodeficiencia combinada bien definidos
6.1 <i>Trombocitopenia congénita</i>
6.1.1 Síndrome de Wiskott- Aldrich
6.1.2 Déficit de WIP
6.2 <i>Defectos de reparación ADN</i>
6.2.1 Ataxia telangiectasia
6.2.2 Síndrome de Nijmegen
6.2.3 Síndrome de Bloom
6.2.4 Síndrome ICF
6.2.5 Deficiencia de PMS2
6.3 Defectos tímicos
6.3.1 Anomalía de Di George. Herencia de novo
6.3.2 Síndrome de CHARGE

6.4 <i>Displasias inmuno-óseas</i>
6.4.1 Hipo cartílago –pelo
6.4.2 Síndrome de Schimke
6.5 Síndrome de hiper – IgE
6.6 Enfermedad hepática veno oclusiva
6.7 Disqueratosis congénita
6.8 Deficiencia de IKAROS. Herencia AR
7.Enfermedades con desregulación inmunológica
7.1. Linfocitosis hemofagocítica familiar (FHL)
7.2. <i>Inmunodeficiencia con hipopigmentación</i>
7.2.1 Chediak-Higashi síndrome
7.2.2 Síndrome Griscelli tipo II
7.2.3 Síndrome de Hermansky-Pudlak tipo II
7.3. <i>Síndrome linfoproliferativos ligados al cromosoma X</i>
7.3.1 XLP1
7.3.2 XLP2
7.4. Defectos de células T reguladoras (Treg)
7.5. Autoinmunidad con linfoproliferación
7.6 Síndrome linfoproliferativo autoinmune
8. Enfermedades autoinflamatorias (2.1%): fiebre mediterránea familiar, síndrome de hiper IgD, síndrome de Muckle–Wells, síndrome auto inflamatorio frío familiar, enfermedad inflamatoria multisistémica, enfermedad inflamatoria intestinal precoz.
9.Fenocopias de inmunodeficiencias primarias(1.4%):síndrome linfoproliferativo autoinmune, enfermedad leucoproliferativa autoinmune asociada a RAS, candidiasis mucocutánea crónica, angioedema adquirido.

Etiología

Las IDP son enfermedades con una etiología genética o hereditaria: un gen sufre una mutación que se traduce en la síntesis anormal de una proteína, lo que da lugar a una susceptibilidad anormal de un agente infeccioso, con un patrón de herencia determinado. Una misma mutación en un mismo gen específico puede generar diferentes expresiones fenotípicas. A la fecha se ha descrito más de 300 genes responsables de IDP. En los últimos años, el descubrimiento de los genes responsables de las IDP ha permitido entender mejor el desarrollo y la función del sistema inmune. (2). Los dos tipos de transmisión hereditaria más frecuentes son el ligado al cromosoma X (antecedentes familiares de varones fallecidos durante la infancia temprana) y el autosómico recesivo (la consanguinidad entre los padres incrementa la posibilidad); otro es el autosómico dominante. Algunas familias no tienen un tipo de herencia definido aun cuando hay más de un integrante afectado y con mayor susceptibilidad a las infecciones (antecedente de muerte en la infancia de individuos de uno u otro sexo). El antecedente familiar negativo no excluye la posibilidad de una IDP. (2).

Manifestaciones clínicas

Las ID se manifiestan principalmente por un aumento de la frecuencia o de complicaciones inusuales de infecciones comunes y, ocasionalmente, por la aparición de infecciones oportunistas (por hongos o parásitos). Las infecciones suelen afectar al

TABLA 2
Manifestaciones clínicas según la alteración de la inmunidad subyacente: infecciones y etiología, manifestaciones autoinmunes y síndromes asociados

Inmunidad alterada	Edad de inicio	Infección	Etiología infección	AI
Linfocitos B = Ac	A partir de 5-6 meses	Tracto respiratorio superior (sinusitis) Otitis media Neumonía Tracto GI Artritis Meningitis/encefalitis	Bacterias piogénicas: (<i>Streptococci</i> , <i>staphylococci</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>) Enterovirus: ECHO, polio <i>Mycoplasma</i> spp.	AHAI PTI
Linfocitos T = ID celular o combinada	Desde el nacimiento	Sepsis Neumonía Tracto GI: diarrea crónica Cutánea	Virus: CMV, adenovirus, varicela, <i>molluscum</i> Oportunistas Hongos: <i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., <i>Pneumocystis jiroveci</i> <i>Micobacterias</i> . Bacterias piogénicas Protozoos: <i>Cryptosporidium</i> spp.	-
Fagocitos	Cualquier edad	Cutánea Linfadenitis Hepatitis Neumonía Osteomielitis Tracto GI Gingivitis	Bacteria: <i>Staphylococci</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>Proteus</i> spp. Hongos: <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Nocardia</i> spp.	-
Complemento	Cualquier edad	Sepsis Meningitis	Bacterias piogénicas: (<i>Streptococci</i> , <i>Staphylococci</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>)	-

AC: autoanticuerpos; AHAI: anemia hemolítica autoinmune; AI: autoinmunes; CMV: citomegalovirus; GI: gastrointestinal; PTI: trombopenia idiopática inmune; spp: especies.
 Adaptada de Oliveira JB⁹, et al.

Inmunodeficiencias primarias. *Medicine*. 2016;12(21). Página 1195. V. González de la Calle, M. Pérez-Andrés y N. Puig Morón.

tracto respiratorio (sinusitis, otitis, bronquitis, neumonía) y al tracto digestivo (enteritis). También pueden producirse infecciones invasivas (sepsis, meningitis) y tumores de linaje linfóide. (5). Debido a la alteración cuantitativa/cualitativa del sistema inmune, cursan característicamente con infecciones recurrentes y persistentes que pueden estar producidas por gérmenes oportunistas (tabla 2). (D4)

Asimismo, en algunas IDP pueden observarse síntomas relacionados con un exceso de inmunidad innata, que se manifiesta como auto inflamación, o de inmunidad adaptativa frente a antígenos comunes, que se manifiesta como alergia, autoinmunidad o granulomas (en intestino o pulmón principalmente). La recurrencia y/o cronicidad de las infecciones suele repercutir en el desarrollo pondoestatural del niño afecto y puede ocasionar secuelas en los órganos involucrados. (5).

Las infecciones que sugieren una anomalía inmune se pueden dividir en dos grupos generales: infecciones recurrentes con diversos patógenos e infecciones únicas causadas por un patógeno. En general, las infecciones recurrentes con patógenos extracelulares son típicas para los síndromes de deficiencia de anticuerpos, mientras que las infecciones inusuales con patógenos extracelulares únicos son el sello distintivo de deficiencias del complemento y fagocíticas, las infecciones únicas con patógenos intracelulares son características de las deficiencias en la inmunidad mediada por células. (6) Cuadro 1.

Las infecciones recurrentes con una posible causa inmunológica se definen por:

- Necesidad de tratamiento con antibióticos
- Recurrencia después de suspender antibióticos

- Gravedad y secuelas
- Edad <6 meses y> 3-5 años
- Diferentes sitios de infección y patógenos
- Ausencia de contacto con enfermos

Cuadro 1. Infecciones con patógenos únicos sugestivos de deficiencias de células T		
Infecciones Virus	Deficiencia de células T	
	Leve a moderada	Grave
Citomegalovirus (CMV)	Inicio >1 mes de edad	Inicio > 1 mes de vida, diseminado más allá del hígado, el bazo o los ganglios linfáticos.
Herpes simple(HSV)	Estomatitis > 2 episodios / año Bronquitis, neumonitis o Esofagitis <1 mes de edad	
Herpes zoster	2 episodios distintos o > 1 dermatoma	Infección diseminada
Varicela		
Adenovirus	Diseminado o complicado	Diseminado, severo
Influenza y para influenza virus		
Infección por vacuna de virus.		
Papiloma virus	Verrugas diseminadas o complicadas	Infección diseminada
Bacterias		
Mycobacterium tuberculosis	Infección local	Diseminada o extra pulmonar.
Mycobacterium avium intracelular (MAC)		Infección diseminada
Otras Micobacterias atípicas.		Infección diseminada

Hongos		
Candidiasis		Esófagica o vías respiratorias inferiores
Nocardiosis	Orofaringea que dura > 2 meses en niños > 6 meses	Meningitis
Criptococosis	Infección de tejidos blandos	Extrapulmonar
Pneumocystis carinii		Neumonía
Histoplasmosis	Neumonía	Infección diseminada
Coccidioidomicosis		Infección diseminada
Protozoarios		
Toxoplasmosis		Cerebral, inicio > 1 mes de edad
Criptosporidiosis	Inicio < 1 mes de edad	Diarrea crónica
Isosporiasis		Diarrea crónica

Algunas infecciones son altamente características de los defectos de la fagocitosis y rara vez se asocian con otros defectos. Difieren de los defectos de la quimiotaxis y de los defectos de muerte intracelular. (6)

Defectos de la quimiotaxis

- Infecciones de la piel (abscesos fríos), infecciones periodontales y profundas, abscesos por *Staphylococcus aureus* o flora mixta.
- Onfalitis con separación retrasada del cordón umbilical
- Periodontitis severa

Defectos de muerte intracelular:

Algunas infecciones con patógenos raramente encontrados se encuentran casi exclusivamente en la enfermedad granulomatosa crónica, un defecto de muerte intracelular. Los patógenos vistos casi exclusivamente en CGD son:

- *Corinebacterium violáceo*
- *Candida lipolitica*
- *Burkholderia cepacia*
- *Torulopsis glabrata*
- *Francisella philomiragia*
- *Xanthomonas maltophila*

- *Serratia marcescens*

Los sitios de infección son abscesos cutáneos crónicos, linfadenitis, osteomielitis, abscesos hepáticos e infecciones pulmonares.

Deficiencias de inmunidad celular:

- Infecciones de piel, pulmonares o hepáticas causadas por *Staphylococcus aureus* (abscesos hepáticos)
- *Aspergillus fumigatus*
- Enterobacteriaceae
- *Salmonella*
- Bacilo de Calmette - Guerin
- Micobacterias atípicas no tuberculosas.
- *Nocardia spp*

Infecciones que sugieren deficiencia de anticuerpos o complemento: (6).

- Deficiencias de la vía clásica: deficiencia C1q, C1r, C1s, C4, C2: infecciones estreptocócicas, infecciones de *Neisseria* (rara en deficiencia de vías clásicas).
- Deficiencia de C3 y C3b: infecciones piógenas recurrentes.
- Complejo de ataque de membrana: deficiencias de C5 a C9: sepsis meningocócica o meningitis, infección gonocócica diseminada, artritis gonocócica.
- Vía alternativa: factor B, deficiencia de properdina: infecciones piógenas recurrentes, sepsis meningocócica y meningitis.

Manifestaciones clínicas

Según el grupo etario(7):

Neonatal: El neonato posee un sistema inmune innato primitivo y un sistema inmune adaptativo primario que depende en gran medida de la protección transplacentaria. A mayor severidad más temprana es la presentación de las inmunodeficiencias. La separación tardía del cordón (15 a 30 días) es sugestiva de deficiencia de adhesión leucocitaria y la eritrodermia neonatal con rash intenso nos puede guiar hacia un síndrome de hiper-IgE.

Entre 6 meses y 5 años: Esta etapa es conocida como el nadir de protección, ya que los anticuerpos maternos desaparecen en su mayoría a los seis meses. Si hay ausencia de linfocitos B o anomalías en los anticuerpos, como en la agamaglobulinemia de Bruton, un 50% de los pacientes inician con neumonías o con otitis tempranas antes del año, el 88% antes de tres años. También aparecen enfermedades como las granulomas crónicas, manifestadas por infecciones cutáneas o abscesos.

Mayores de 5 años: En esta edad, el sistema inmune ha madurado y ya no depende tanto del sistema inmune innato; si persisten infecciones recurrentes inusuales, hay que sospechar de déficit de anticuerpos y de complemento.

Principales manifestaciones por sistemas:

Dérmicas

Un 30% de las inmunodeficiencias se caracteriza por lesiones en piel, como molusco contagioso, verrugas y eczemas extensos o eritrodermia. Si estas lesiones son suficientemente extensas, siempre se debe sospechar inmunodeficiencia combinada, síndrome de hiper-IgE o defectos DOCH8. Cuando existe eczema petequial o sangrado, hay que sospechar síndrome de Wiskott-Aldrich, que se asocia además con trombocitopenia. El síndrome de hiper-IgE se caracteriza por eczema, moluscos extensos, papilomas virales cutáneos, alergia a alimentos, infecciones piodérmicas por estafilococo. (7)

Gastrointestinales

La enfermedad inflamatoria intestinal de aparición temprana antes de los cinco años, puede ser la manifestación inicial de una enfermedad granulomatosa crónica, sobre todo si se relacionan con neumonías, abscesos perineales o cutáneos, linfadenopatías y diarrea, que puede ser con o sin sangre asociada a pérdida de peso. Cuando se encuentra en estos pacientes *Cryptosporidium*, giardias, enterovirus, rotavirus, norovirus persistentemente, obliga a descartar IDP. Niños con transaminasas elevadas y colangitis esclerosante sugieren síndrome de hiper-IgM, debido a una deficiencia de CD40 ligando estos pacientes se infectan específicamente con *Cryptosporidium parvum*. Los abscesos hepáticos múltiples recurrentes son característicos de la enfermedad granulomatosa crónica y un agente causal frecuente es el *Staphylococcus aureus*.(7).

Respiratorias

La presencia de afecciones respiratorias inusuales, como neumatóceles, debe hacer sospechar síndrome de hiper-IgE y más si está asociada a eczema y eosinofilia. Las bronquiectasias son otro hallazgo característico y, aunque la patología más relacionada es la fibrosis quística, siempre debe sospecharse inmunodeficiencia primaria. En infecciones recurrentes de un solo sitio, además de alteraciones anatómicas, se debe descartar siempre inmunodeficiencia. Se debe sospechar enfermedad granulomatosa crónica en paciente con neumonías por *Aspergillus*. El 50% de los pacientes con inmunodeficiencia humoral por SAD tiene historia de neumonías a repetición por patógenos comunes, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Mycoplasma* y *Staphylococcus*. Sin embargo, en neumonías por gérmenes oportunistas, como *Pneumocystis*, hongos y virus, se debe sospechar síndrome de hiper-IgE, enfermedad granulomatosa crónica o SCID. (G4)

Características de las principales inmunodeficiencias primarias

DEFICIENCIA DE ANTICUERPOS (LINFOCITOS B): También llamadas inmunodeficiencias humorales, se caracterizan por concentraciones bajas de una o más Ig, un deterioro en las respuestas de anticuerpos frente a varios antígenos o ambas. Esto puede deberse a un defecto intrínseco de la función del linfocito B o un fracaso en la comunicación entre los linfocitos T y B. La inmunidad celular expresada por la función del linfocito T está intacta. (8)

Hipogamaglobulinemia ligada a X

Se debe a un defecto en la proteína transductora de señales conocida como tirosina cinasa de Bruton, la cual transduce señales procedentes del receptor para la Ig del linfocito B y se expresa en los linfocitos B en todos los estadios de desarrollo. Su falta provoca una alteración del desarrollo del linfocito B en el paso de pro-linfocito B a pre-linfocito B. Sólo se afectan los varones, y las mujeres son las portadoras de este defecto congénito. Durante los primeros meses de vida, los lactantes afectados suelen estar asintomáticos, pero presentan infecciones recidivantes o crónicas a los 6-12 meses de edad por bacterias virulentas, como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Tienden a sufrir ciertas infecciones víricas, en especial por enterovirus y la poliomielitis asociada a la vacuna viva. Las más frecuentes son las infecciones respiratorias superiores e inferiores, como la sinusitis, la otitis media y la neumonía. También ocurren la septicemia, la meningitis y las infecciones cutáneas. En cualquier niño que tenga infecciones recidivantes por bacterias virulentas, debe considerarse el diagnóstico de Hipogamaglobulinemia y confirmarse por una reducción acentuada de la IgG, IgA e IgM séricas, así como una reducción de los linfocitos B circulantes. Es posible la supervivencia hasta la vida adulta con un diagnóstico temprano y el tratamiento con gammaglobulinas, acompañado de un tratamiento antibiótico temprano dirigido contra los microorganismos infecciosos. (8)

Hipogamaglobulinemia autosómica recesiva

Estos pacientes muestran un fenotipo parecido al de la Hipogamaglobulinemia ligada a X y también deben recibir inmunoglobulinas intravenosas mensuales y los antibióticos adecuados para las infecciones. (8)

Inmunodeficiencia con Hipergamaglobulinemia M

Esta enfermedad recesiva ligada a X, a veces denominada «síndrome de Hipergamaglobulinemia M», se caracteriza por una reducción de la IgG y la IgA con una IgM normal o policlonal elevada, con un número normal de linfocitos B. En los primeros 2 años de vida, estos pacientes tienen más infecciones respiratorias piógenas recidivantes y también pueden tener neutropenia y enfermedades auto inmunitarias. Tienden a sufrir infecciones oportunistas por *Pneumocystis* y hongos. (8)

Inmunodeficiencia común variable

Este síndrome engloba probablemente un grupo de trastornos diferentes que suelen manifestarse entre los 10 y los 40 años. Puede haber una proliferación linfática generalizada con adenopatías y esplenomegalia. También hay un mayor riesgo de neoplasias malignas digestivas y linfáticas. Además de las infecciones sino pulmonares recidivantes, estos pacientes tienen con frecuencia síntomas digestivos y pueden manifestar una gastroenteropatía. También tienen un mayor número de auto anticuerpos y pueden manifestar síntomas de enfermedad vascular del colágeno. (8)

Deficiencia de subclases de Inmunoglobulina G

La inmunoglobulina G consta de cuatro subclases: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. La subclase IgG4 es responsable del 67% del total de IgG y muestra actividad de anticuerpo frente a la mayoría de los antígenos proteicos, como el tétanos y la difteria. La subclase IgG2 es responsable del 23% de la IgG total y contiene anticuerpos frente a antígenos polisacáridos microbianos, como los antígenos capsulares de *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. La actividad de los anticuerpos IgG3 supone alrededor del 7% de la IgG total. Los anticuerpos IgG4 (3% del total de IgG) pueden imitar a los anticuerpos IgE en su capacidad de iniciar la liberación de histamina de los basófilos y los mastocitos. Estos pacientes tienen infecciones recidivantes de la vía respiratoria, pero no suelen tener escasez de tejido linfático. La confirmación en el laboratorio de estas deficiencias de subclases de IgG también exige demostrar una deficiencia funcional de anticuerpos antes de iniciar un programa terapéutico. (8)

Deficiencia selectiva de Inmunoglobulina A

Es la deficiencia de anticuerpos más frecuente. Menos del 50% de los sujetos afectados manifiestan infecciones recidivantes, mientras que el resto está asintomático. La mayoría de los casos es esporádica. Las infecciones recidivantes de los senos y del oído medio son frecuentes, pero la enfermedad respiratoria inferior es inusual, a no ser que coexista otra forma de inmunodeficiencia. Los pacientes con deficiencia de IgA tienen una mayor incidencia de alergia, diarrea crónica, neoplasias, trastornos vasculares del colágeno y síndromes auto inmunitarios. (8)

Hipogamaglobulinemia transitoria de la lactancia

Es una deficiencia de anticuerpos autolimitada que comienza a los 3 a 6 meses de edad y suele resolverse espontáneamente a los 24 a 48 meses de edad. Los niños prematuros tienden especialmente a padecer este trastorno por sus bajas concentraciones de IgG transplacentaria en el nacimiento. Las concentraciones de Ig se normalizan a los 2 a 4 años de edad. Tras la recuperación, no hay recidiva ni prueba de anomalía permanente del sistema inmunitario. (8)

Deficiencia de anticuerpos específicos con inmunoglobulinas normales.

Hay un grupo raro de pacientes con infecciones recidivantes y malas respuestas de anticuerpos, sobre todo a antígenos polisacáridos neumocócicos, que tienen concentraciones normales de IgG, IgA, IgM y subclases de IgG. Este síndrome se ha llamado también deficiencia de anticuerpos funcionales. Estos pacientes suelen tener infecciones sino pulmonares recidivantes y un comportamiento clínico muy parecido al de los pacientes con deficiencias de subclases de IgG. (8)

DEFICIENCIA DE LINFOCITOS T: Los linfocitos T son componentes esenciales de la respuesta inmunitaria. A través de su actividad citolítica y liberadora de citocinas Th1 (interferón), los linfocitos T aumentan la resistencia innata frente a los microorganismos patógenos intracelulares. Los linfocitos T también interactúan con los linfocitos B y las

células presentadoras de antígeno y generan citocinas solubles como la interleucina IL-4 y la IL-10 para iniciar y montar respuestas de anticuerpos dependientes de T que contribuyen a la defensa inmunitaria adaptativa contra los microorganismos patógenos extracelulares. (8)

Inmunodeficiencia combinada grave

Consiste en un grupo heterogéneo de inmunodeficiencias que presentan un fenotipo clínico e inmunológico especial (cuadro 2.) Todas las formas de IDCG se caracterizan por un inicio temprano de infecciones bacterianas, víricas o micóticas graves y recidivantes en la lactancia. Estas infecciones son la neumonitis intersticial, la diarrea crónica y la candidiasis persistente. Es frecuente la neumonía debida a *Pneumocystis carinii*, citomegalovirus o bacterias virulentas y el timo suele faltar en la radiografía de tórax. También son frecuentes las manifestaciones cutáneas, con eritrodermia generalizada o erupción eccematoide frecuentes. (8)

Cuadro 2. Características fenotípicas clínicas y de laboratorio de la inmunodeficiencia combinada grave.	
Características clínicas	Características de laboratorio
Presentación en épocas tempranas de la vida (primeros 4 a 6 meses)	Linfopenia (recuento absoluto de linfocitos <2000/ μ l)
Infecciones respiratorias graves (neumonía intersticial)	Número reducido (<1500/ μ l) de linfocitos T CD3+ en la circulación
Diarrea prolongada	Concentraciones muy bajas a indetectables de inmunoglobulinas séricas.
Retraso del crecimiento	Respuesta proliferativa en el laboratorio de muy baja a nula, a mitógenos (como fitohemaglutinina).
Candidiasis persistente (candidiasis oral)	
Exantema, eritrodermia	
Antecedente familiar positivo (ligado a X, consanguinidad de los padres)	

Inmunodeficiencia combinada grave con reducción de linfocitos T y sin presencia de linfocitos B

La inmunodeficiencia combinada grave ligada a X es la forma más común de IDCG, se caracteriza por la falta de linfocitos T y linfocitos citolíticos naturales con conservación de linfocitos B. La enfermedad se debe a una mutación del gen que codifica la cadena gamma común del receptor de la IL-2 (IL-2R γ c, γ c) localizado en el cromosoma X en Xq 12-13. Este defecto afecta no sólo al receptor de la IL-2, sino también a los receptores de la IL-4, la IL-7, la IL-9, la IL-15 y la IL-21. La inmunodeficiencia combinada grave debida a una deficiencia de *Jak-3* es indistinguible desde el punto de vista clínico e inmunológico de la IDCG-X excepto por su patrón autosómico recesivo de herencia. Otra forma autosómica dominante de IDCG se debe a una deficiencia de IL-7R20.

Inmunodeficiencia combinada grave con reducción de linfocitos T y de linfocitos B

Es el segundo fenotipo más común de IDCG se caracteriza por una falta completa de linfocitos T y B en la sangre periférica. Un subgrupo de pacientes con IDCG tiene mutaciones en los genes *RAG1* o *RAG2*. Un segundo subgrupo tiene una mutación en el gen *Artemis*. El síndrome de Omenn tiene una herencia autosómica recesiva y puede expresar mutaciones en los genes *RAG1* y *RAG2*, además de una susceptibilidad especial a las infecciones, los pacientes presentan una eritrodermia exudativa, una hepatoesplenomegalia, diarrea, hipoproteinemia y eosinofilia. La deficiencia de adenosina-desaminasa (ADA), da lugar a la acumulación intracelular de desoxinosina y de sus metabolitos fosforilados, que son tóxicos para los precursores linfáticos. Esto lleva a una deficiencia de linfocitos T y B con las consecuencias resultantes de la IDCG. Una deficiencia de la enzima nucleósido-fosforilasa (PNP) heredada en forma de rasgo autosómico recesivo también puede causar una variante de la IDCG. La deficiencia de PNP es especialmente lesiva para el desarrollo del linfocito T. (8)

Otras inmunodeficiencias del linfocito T:

Síndrome (anomalía) de Di George

Se caracteriza por linfocitos T deficientes con linfocitos B e IgG, IgA e IgM séricas normales o casi normales. Esta deficiencia pura del linfocito T se debe a una hipoplasia tímica. Estos pacientes manifiestan a menudo signos de tetania hipocalcémica, convulsiones y cardiopatías congénitas en los primeros días de vida. Las anomalías asociadas pueden ser la atresia esofágica, el hipotiroidismo y la cara inusual. La deficiencia de linfocitos T se manifiesta en forma de infección abrumadora por hongos o virus en un pequeño subgrupo de estos pacientes, este defecto puede ser transitorio y resolverse espontáneamente. (8)

Síndrome de Wiskott-Aldrich

Enfermedad recesiva ligada a X caracterizada por eccema y trombocitopenia con petequias cutáneas. Las infecciones recidivantes suelen empezar en la lactancia. El defecto inmunitario más frecuentemente comunicado es la incapacidad para formar anticuerpos frente a antígenos independientes del linfocito T, antígenos polisacáridos capsulares bacterianos, pero algunos pacientes también manifiestan una reducción progresiva de las respuestas del linfocito T. El gen defectuoso responsable, es el llamado *WASP*. El único tratamiento curativo es el trasplante de médula ósea. (8)

Ataxia-Telangiectasia

Es un síndrome multisistémico con telangiectasias, ataxia progresiva e inmunodeficiencia variable. La mayoría de los pacientes presenta telangiectasias oculares y ataxia cerebelosa durante los primeros 6 años de vida. Esta inmunodeficiencia progresiva y variable suele tener una función deprimida del linfocito T. Son bastante frecuentes las sinusitis y las infecciones pulmonares. Estos pacientes tienen una elevada incidencia de neoplasias. Esta enfermedad se debe a una mutación del gen *ATM*, que codifica una proteína grande que participa en la reparación del ADN roto y controla el ciclo celular y la apoptosis celular. (8)

Candidiasis mucocutánea crónica

Se caracteriza por infecciones superficiales, persistentes y recidivantes por cándidas en las mucosas, la piel y las uñas. A menudo se asocia una endocrinopatía, y las variantes de este síndrome pueden ser el hipoparatiroidismo y la poliendocrinopatía. Puede ser esporádica o familiar, y la edad de inicio de los síntomas varía. Las anomalías inmunológicas son la falta de hipersensibilidad cutánea tardía a *Candida* y la falta de producción de linfocinas por los linfocitos T estimulados con *Candida*. (8)

ENFERMEDADES POR DEFICIENCIAS DE NEUTRÓFILOS: Los neutrófilos maduran en la médula ósea a partir de la célula progenitora mielocítica en unos 14 días. Tienen actividad fagocitaria y bactericida. La función deficiente o defectuosa del Neutrófilo dará lugar a una susceptibilidad mayor a infecciones recidivantes y graves por bacterias y hongos, especialmente por microorganismos inusuales o localizaciones infrecuentes con formación de abscesos. (8)

Neutropenia congénita grave (síndrome de Kostmann)

Grupo heterogéneo de lactantes con neutropenia cuyas infecciones empiezan al mes de edad en el 50% y a los 6 meses en el 90%. Sus manifestaciones son la onfalitis, los abscesos cutáneos y hepáticos y las infecciones respiratorias. Algunos de estos pacientes tienen mutaciones en el receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y también manifiestan un mayor riesgo de desarrollo de leucemia mielocítica aguda. (8)

Neutropenia cíclica

La neutropenia cíclica suele heredarse en forma de rasgo autosómico dominante con reducciones cíclicas de los neutrófilos, así como de todas las líneas hematopoyéticas. Los ciclos de neutropenia acentuada (menos de 200/ μ l) aparecen cada 3-4 semanas aproximadamente y duran de 3 a 10 días. Las úlceras orales, la gingivitis, la faringitis, la amigdalitis y los abscesos cutáneos son comunes y empiezan al principio de la infancia. La gingivitis puede dar lugar a la pérdida de los dientes. En todos los pacientes estudiados se ha encontrado una mutación en los genes de la elastasa del neutrófilo. (8)

Neutropenia inmunitaria

Es un síndrome raro causado por la destrucción de neutrófilos o sus precursores por auto anticuerpos séricos o linfocitos T sensibilizados en la médula ósea. Puede ser primaria o secundaria a otras enfermedades inmunitarias como el lupus eritematoso sistémico, las infecciones víricas (virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, VIH), la leucemia o la enfermedad de Hodgkin. Los recuentos de neutrófilos son inferiores a 1.500/ μ l, pero mayores de 500/ μ l. Los pacientes presentan infecciones cutáneas, infecciones respiratorias recidivantes y, en ocasiones, neumonía. El pronóstico de la neutropenia auto inmunitaria primaria es bueno porque suele ser autolimitado y se resuelve en varios años

Enfermedad granulomatosa crónica

Es una enfermedad con una base genética heterogénea causada por defectos en la forma reducida de la enzima nicotinamida adenina dinucleótido fosfato-oxidasa. El genotipo más común en las dos terceras partes de los pacientes está ligado a X, y en el resto es autosómico recesivo. Se producen infecciones recidivantes y crónicas con formación de granulomas en la piel, los pulmones, los ganglios linfáticos, el hígado, el aparato digestivo y la vía genitourinaria. Los microorganismos infecciosos más comunes son *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Nocardia* y *Aspergillus*. El diagnóstico de la enfermedad granulomatosa crónica se hace midiendo directamente la producción de superóxido, quimioluminiscencia, reducción de nitro azul de tetrazolio u oxidación de dihidrorrodamina. (8)

Deficiencia de mieloperoxidasa

Es un trastorno de rasgo autosómico recesivo, el más común del fagocito. Los neutrófilos tienen una actividad microbicida mucho menor que los neutrófilos normales; pero las infecciones recidivantes y graves debidas a la deficiencia de mieloperoxidasa son raras excepto si se asocia a la diabetes.

Deficiencias de la adhesión del leucocito

La deficiencia de la adhesión del leucocito (DAL) del tipo I es una enfermedad autosómica recesiva con un fenotipo grave y moderado. El fenotipo grave manifiesta una separación tardía del ombligo y una onfalitis, una gingivitis grave y una periodontitis con una pérdida asociada de la dentición. Las infecciones recidivantes de la piel, las vías respiratorias superior e inferior y las zonas rectales suelen deberse a *S. aureus* o bacilos gram negativos. La tipo 2 es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva muy rara que se caracteriza por una separación tardía del cordón umbilical y escasa formación de pus; leucocitosis, e infecciones de la piel, los pulmones y las encías. También hay retraso mental y estatura corta. Pero al contrario que la DAL tipo 1, la frecuencia y gravedad de las infecciones mejoran con la edad. (8)

Síndrome de Chédiak-Higashi

Es una enfermedad autosómica recesiva rara peligrosa para la vida caracterizada por albinismo oculocutáneo, infecciones piógenas frecuentes y neutropenia. La quimiotaxis de los neutrófilos está reducida, la fagocitosis es normal, pero la actividad microbicida está reducida. En ocasiones este síndrome puede progresar a la hemofagocitosis con fiebre, citopenia, hepatoesplenomegalia y linfadenopatía.

Síndrome de hipergamaglobulinemia E

Es una rara enfermedad autosómica en la que los pacientes tienen infecciones recidivantes en la piel y la vía respiratoria con eccema, concentraciones altas de IgE, eosinofilia y anomalías faciales con hipertelorismo, prognatismo y características faciales toscas. Son especialmente comunes las infecciones estafilocócicas cutáneas

recidivantes, así como la neumonía estafilocócica con abscesos pulmonares y formación de neumatoceles. (8)

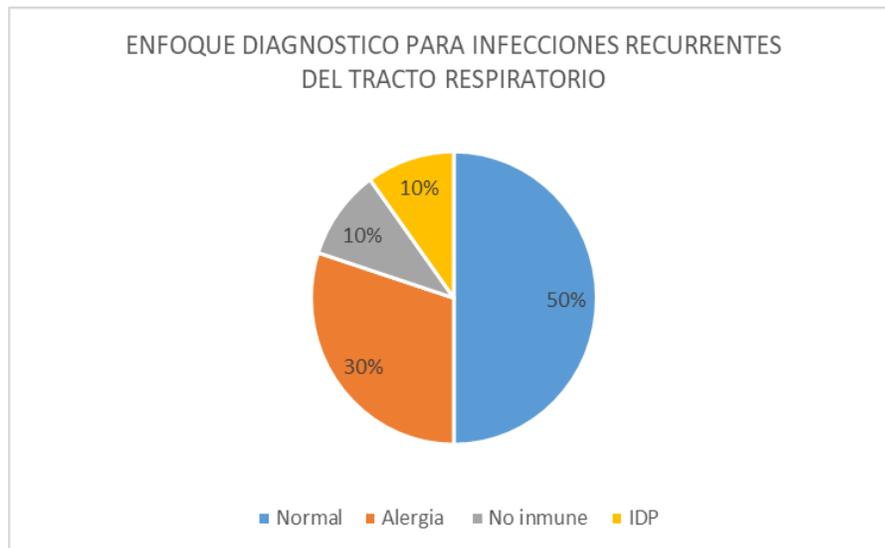
Deficiencias del complemento

Las deficiencias genéticas del sistema del complemento se caracterizan por cuatro patrones de síntomas clínicos: 1) susceptibilidad aumentada a las infecciones; 2) manifestaciones reumáticas; 3) anemia hemolítica, y 4) angioedema. Los pacientes con una deficiencia de C3 sufren infecciones repetidas por bacterias encapsuladas como *S. pneumoniae* y *H. influenza*. Algunos pacientes con deficiencia de C3 también manifiestan enfermedades por inmunocomplejos como el lupus eritematoso sistémico. Las deficiencias de las proteínas del complemento C5, C6, C7, C8 y C9 se asocian a una mayor susceptibilidad a las infecciones por neisserias, meningitis meningocócica, meningococemia y enfermedades invasoras por gonococos. Las deficiencias de los componentes de activación de la vía clásica C1, C2 y C4 se asocian al lupus y otras enfermedades reumatológicas. (8)

Diagnóstico

Para estudiar a un paciente con una IDP se debe llevar a cabo una evaluación sistemática a fin de establecer la presencia o no de un defecto de la respuesta inmune. (12). Un problema muy frecuente es aquel que se vive en las valoraciones médicas, los pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes, siendo estas predominantes del tracto respiratorio. En este caso se pueden seguir varios enfoques, es necesarios considerar tres escenarios, aproximadamente el 50% de los niños que presentan una infección recurrente, en realidad son niños "normales". Un 30% adicional de las recurrencias es el resultado de inflamación alérgica subyacente, 10% a IDP y el 10% restante se debe a una variedad de afecciones crónicas no relacionadas con el sistema inmunitario (Figura 2). (10)

Figura 2



El objetivo de una historia clínica exhaustiva y una evaluación clínica debe ser identificar el escenario más probable y guiar una investigación adicional y, de manera ideal, conducir al diagnóstico correcto. (10)

La sospecha clínica es la clave del diagnóstico. Los especialistas más implicados en el diagnóstico son los pediatras, médicos de atención Primaria, otorrinolaringólogos y neumólogos. Sin embargo, cualquier médico debe sospechar una IDP ante alguno de los siguientes patrones clínicos y en presencia de antecedentes familiares, de acuerdo con los protocolos de diagnóstico de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias y la Sociedad Española de Pediatría: (4)

1. Historial de infecciones persistentes o de repetición, especialmente aquellas que afectan al tracto respiratorio y son producidas por bacterias piogénicas o por gérmenes oportunistas; presencia de bronquiectasias, formación de abscesos cutáneos recurrentes o abscesos profundos e incluso infecciones con un curso inusualmente grave.
2. Retraso en el desarrollo pondo-estatural o diarrea crónica.
3. Combinación típica de manifestaciones clínicas que podrían encuadrarse dentro de un síndrome (ataxia-telangiectasia, Di George, Wiskott-Aldrich, etc.).
4. Enfermedad autoinmune o inflamatoria crónica asociada al historial de infecciones.
5. Síndrome linfoproliferativo o neoplasias en la infancia.
6. Historial de angioedema.

Determinados patrones clínicos se pueden asociar de manera más o menos específica a una alteración de la inmunidad humoral por deficiencia de Ac (linfocitos B) o a alteraciones de la inmunidad celular (linfocitos T). (13)

La realización de una adecuada historia clínica es fundamental, con documentación de posibles antecedentes familiares. Una vez establecida la sospecha clínica de IDP, se deben ir solicitando pruebas complementarias de forma secuencial, interpretando los resultados cuidadosamente y de acuerdo con los valores de referencia según la edad del paciente. En todos los casos de inmunodeficiencia son necesarias pruebas de laboratorio para confirmar el diagnóstico. (D5). Pueden solicitarse estudios iniciales como los siguientes:

1. *Biometría hemática*: La presencia de linfopenia orienta a una IDP de tipo celular (dependiente de linfocitos T). La neutropenia con < 500 neutrófilos/mm³ explica la ocurrencia de infecciones, sin embargo, un valor normal no descarta neutropenia cíclica. La citopenia autoinmune también se relaciona con IDP.

2. *Inmunoglobulinas séricas (IgG, IgM, IgA, IgE)*. La IgG es valorable después de los 4 meses de vida extrauterina debido a que antes de esa edad es de origen materno. Es indispensable interpretar los niveles de acuerdo con los valores de referencia según la edad. La disminución de inmunoglobulinas sugiere inmunodeficiencia humoral (linfocitos B) o combinada (linfocitos T y B).

4. *Medición de subclases de inmunoglobulinas de IgG*: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.

5. *Pruebas de hipersensibilidad retardada:* Con ellas se evalúa la inmunidad celular.

6. *Ultrasonido o radiografía de tórax.* En los lactantes sirve para evaluar la presencia de timo; se observa ausencia de timo en inmunodeficiencia combinada.

7. *Complemento hemolítico total (CH50):* Si los niveles son bajos es necesario solicitar cuantificación de C1-C9.

8. *Citometría de Flujo:* permite cuantificar de forma rápida subpoblaciones linfocitarias (linfocitos T, B y NK); así como investigar la presencia o no de determinadas proteínas, tanto de manera basal como tras estimulación antigénica. El estudio básico debe incluir los valores absolutos y relativos de: linfocitos T totales (CD3+), linfocitos T helper (CD3+/CD4+), linfocitos T citotóxicos (CD3+/CD8+), linfocitos B (CD19+) y células NK (CD16+/CD56+).

9. *Respuesta a antígenos proteicos y polisacáridos* (después de la aplicación de la vacuna contra tétanos y contra neumococo, respectivamente).

Una vez sospechada la posibilidad de IDP, es necesario intentar adscribirla a uno de los grupos en que se han clasificado estos trastornos. Antes de iniciar la evaluación de laboratorio; la historia personal del paciente, los antecedentes familiares y la exploración física permiten, muchas veces, una aproximación diagnóstica. (2).(Tabla 3). El tipo de infección proporciona una información valiosa sobre qué rama del sistema inmunitario está afectada (9).

Tabla 3. Fenotipo clínico de las inmunodeficiencias primarias			
Tipo de patógeno	Historia y manifestaciones Clínicas	Defecto inmunitario	Otros hallazgos y comentarios
Neumococo, H. Influenzae, S. aureus, S. pyogenes, P. aeruginosa, Campylobacter spp. enterovirus, Giardialamblia.	Infecciones respiratorias recurrentes por bacterias capsuladas, diarrea crónica, meningoencefalitis por enterovirus, artritis. Más raramente, sepsis por <i>P. aeruginosa</i>	Células B	Comienzo a partir de los 4-6 meses en la agamaglobulinemia ligada al cromosoma X. La inmunodeficiencia variable común afecta con más frecuencia a niños mayores y adultos jóvenes.
P. carinii, C. albicans, C. neoformans, Varicela zoster, Citomegalovirus, virusde Epstein-Barr,	Diarrea y candidiasis oral persistentes, neumonía por <i>P. carinii</i> , Infecciones diseminadas.	Células T	Comienzo desde pocos meses después del nacimiento. A veces, hay

Herpes simple 1 y 2, Cryptosporidium, bacilode Calmette-Guerin			exantemas por enfermedad de injerto contra huésped. Alteraciones de las costillas en el déficit de ADA.
S. aureus, Aspergillus spp., Serratia spp., Salmonella spp., B.cepacia, Nocardiaspp., Klebsiella spp.	Neumonías, abscesos cutáneos y de partes blandas, abscesos hepáticos, adenitis supurada, osteomielitis y sepsis.	Defectos del sistema fagocítico en la destrucción intracelular (EGC	Úlceras aftosas recurrentes, síntomas obstructivos de órganos huecos (antro pilórico, vejiga urinaria, esófago), enteritis-colitis granulomatosa, coriorretinitis.
Bacilos gramnegativos, S. aureus, Candida spp. y Aspergillus spp.	Abscesos de piel, tejidos blandos y pulmón, acompañados de leucocitosis y neutrofilia muy altas.	Defectos del sistema fagocítico. Defectos de moléculas de adhesión leucocitarias	Gingivitis y periodontitis. Retraso en la caída del cordón umbilical.
Micobacterias atípicas, BCG, Salmonella sp.	Infecciones diseminadas	Defectos del eje IFN γ - interleucina 12.	Incapacidad para formar granulomas
Bacterias piógenas	Bacteriemia y sepsis.	Defectos de C1q, C1r, C1s, C2, C3 y C4	Síndromes reumatoides y cuadros similares al lupus sistémico.
Neisseria spp.	Bacteriemia y sepsis	Defectos de C5, C6, C7, C8 y C9	Característicamente la sepsis por Neisseria ocurre en niños mayores y es menos grave que en personas que la presentan y que no tienen este defecto.
Herpes virus	Infecciones recurrentes y graves		

La Fundación Jeffrey Modell ha descrito y difundido 10 signos de alarma que pueden indicar la existencia de una IDP (Tabla 4), sin embargo, con el tiempo se ha demostrado que pueden pasarse por alto ciertos casos. El Centro de Referencia de Déficit

Imunitarios Hereditarios (CEREDIH, Centre de Référence Déficits Immunitaires Héritaires), uno de los más calificados en Europa, ha sugerido signos de alarma para IDP tanto en niños como en adultos(2). (Tabla 5).

Tabla 4. La fundación de Jeffrey Modell, 10 señales de advertencia de posible inmunodeficiencia infantil
1. ≥ 4 infecciones de oído dentro de 12 meses
2. ≥ 2 infecciones sinusales graves en 12 meses
3. ≥ 2 neumonías en 12 meses
4. ≥ 2 infecciones profundas, incluida la septicemia
5. Abscesos recurrentes de la piel o los órganos
6. infecciones persistentes por hongos orales o cutáneos
7. La infección no responde a ≥ 2 meses de antibióticos estándar
8. Antibióticos por vía intravenosa necesarios para eliminar las infecciones
9. Incapacidad para ganar peso o retraso del crecimiento
10. Historial familiar de IDP

Tabla 5. Signos de alarma sugeridos por el Centre de Référence Déficit Immunitaires Héritaires.
Infecciones recurrentes de vías respiratorias altas y bajas. <ul style="list-style-type: none"> • Más de 8 otitis por año en menores de 4 años. • Más de 4 otitis por año en niños de más de 4 años de edad.
Más de 2 de neumonías o más de 2 sinusitis anualmente
Infecciones severas con gérmenes de tipo neumococo, <i>Haemophilus</i> o <i>Neisseria</i> . Un solo evento de sepsis o meningitis debe ser motivo para sospechar la existencia de IDP.
Infecciones recurrentes con un mismo patógeno.
Infecciones habituales con evolución inhabitual (diarrea infecciosa persistente, algodoncillo o candidiasis cutánea recidivante).
Interrupción del incremento en el peso y la talla o diarrea persistente.
Antecedentes heredo familiares de IDP o signos clínicos que la sugieran.

Aunque el diagnóstico preciso de las IP requiere estudios muy especializados, a menudo es posible acercarse al diagnóstico con pruebas de laboratorio sencillas y rutinarias (tabla 6).

Tabla 6. Cribado de laboratorio en las inmunodeficiencias primarias	
Prueba de laboratorio	Información que proporciona
Hemograma	Linfopenia (< 4.500 linfocitos mm ³): IDP de células T Neutropenia: agranulocitosis congénita, neutropenia cíclica Trombocitopenia y plaquetas pequeñas: síndrome de Wiskott-Aldrich Gránulos gigantes en neutrófilos: síndrome de Chediak-Higashi.
Bioquímica general	Hipouricemia: déficit de nucleótido fosforilasa Hipocalcemia: anomalía de Di George Hipoglobulinemia: hipo o agamaglobulinemia Hipoalbuminemia e hipocolesterolemia: malnutrición
Radiografía de tórax	Bronquiectasias, signos de neumopatía crónica Alteraciones costales y vertebrales: déficit de ADA Alteraciones cardíacas y de grandes vasos: anomalía de Di George Ausencia de timo: IDP de células T
Radiografía lateral de faringe	Ausencia de tejido adenoideo: agamaglobulinemia
Radiografía de senos paranasales	Sinusitis
Cuantificación de Inmunoglobulinas	IgG < 100 mg/dl; IgM e IgA ausentes, en niños > 6 meses: agamaglobulinemia congénitas. IgG baja, pero > 300 mg/dl: Hipogamaglobulinemia transitoria de la infancia. Hipogamaglobulinemia en niño mayor o adulto: inmunodeficiencia variable común o algunas formas de agamaglobulinemia de Bruton. IgG e IgA bajas, con IgM normal o alta: síndrome de Hiper-IgM. Aumento de IgG, IgA e IgM: IP del sistema fagocítico. Aumento de IgE: síndrome de hiper IgE.
Determinar subclases de IgG	Para deficiencias específicas.
Isohemaglutininas ABO, respuesta de anticuerpos a antígenos proteicos (tétanos, difteria) o polisacáridos (vacunación frente Neumococo y H. influenzae tipo b)	Capacidad de respuesta de anticuerpos específicos.
CH50, recuento de granulocitos, NBT o dihidrorrodamina (DHA), citometría de linfocitos de moléculas de adhesión.	Si se sospecha deficiencia de los factores de inmunidad innata.

La Jeffrey Modell Fundation tiene una estrategia diagnostica por pasos: (Tabla 7)

1	Historia clínica, examen físico, peso y talla Hemograma con diferencial Niveles de inmunoglobulinas cuantitativas: IgG, IgM, IgA (relacionar con la edad)
2	Respuesta específica anticuerpos (tétanos, difteria) Respuesta a la vacuna del neumococo(pre/postest) (para > 3 años) Análisis de subclases de IgG
3	Test de piel para cándida y tétanos Marcadores de superficie de linfocitos CD3/CD4/CD8/CD19/CD16/CD56 Estudios de proliferación mononuclear de linfocitos Estallido respiratorio de los neutrófilos (si está indicado)
4	Medición enzimática (adenosindeaminasa, fosforilasa de nucleósido de purina) Estudios de fagocitos (glicoproteínas de superficie, movilidad, fagocitosis) Estudios de citotoxicidad de los NK Mayores estudios del complemento AH50 Otras moléculas de superficie/citoplasmáticas Estudios de receptores de citoquinas

En la Figura 2 se muestra el algoritmo para el diagnóstico de las IDP.

Finalmente, tras la caracterización fenotípica y funcional de la IDP se procederá a realizar el estudio genético con el fin de identificar la alteración genética responsable de la IDP y confirmar así el diagnóstico. Las pruebas que confirman el diagnóstico solo se realizan en centros especializados. (2)

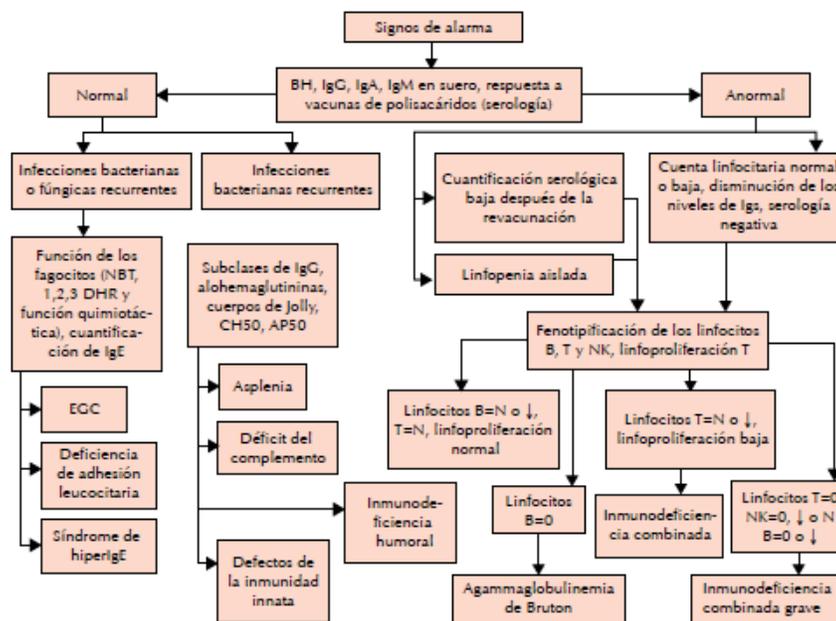


Figura 2 Algoritmo para diagnóstico de un paciente con probable IDP. BH: biometría hemática; IgC: inmunoglobulina G; IgA: inmunoglobulina A; IgM: inmunoglobulina M; NBT: nitroazul de tetrazolio; 1,2,3 DHR: dihidrorodamina; EGC: enfermedad granulomatosa crónica; Igs: inmunoglobulinas; CH50: complemento hemolítico (vía clásica); AP50: vía alterna del complemento.

El diagnóstico temprano es importante a fin de establecer una intervención terapéutica adecuada y profiláctica en estos pacientes. El retraso en el diagnóstico de las IDP es variable y depende del tipo de deficiencia; para algunas condiciones puede ser hasta de 10 años. El retraso se relaciona con mayor morbilidad. (11)

Tratamiento

Las infecciones en los pacientes con inmunodeficiencias requieren varios ciclos de antibióticos, esquemas más prolongados, dosis mayores o la administración de antibióticos intravenosos para una respuesta terapéutica favorable. El uso de antibióticos profilácticos es considerado necesario y se percibe como eficaz en el manejo de estos pacientes. Su selección dependerá del tipo de IDP, debido a que esto es fundamental para determinar la susceptibilidad a ciertos agentes infecciosos. (11) Ver tabla 6.

Enfermedad	Agente	Dosis	Ruta	Régimen
Inmunodeficiencia Común Variable	Trimetoprim-Sulfametoxazole	5 mg/Kg de Trimetoprim	P.O.	1-2 dosis divididas diariamente, 3 días a la semana*
	Azitromicina	10 mg/Kg	P.O.	Una vez al día
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X	Trimetoprim-Sulfametoxazole	5 mg/Kg de Trimetoprim	P.O.	1-2 dosis divididas diariamente, 3 días a la semana
	Trimetoprim-Sulfametoxazole	5 mg/Kg de Trimetoprim	P.O.	1-2 dosis divididas diariamente, 3 días a la semana
Síndrome de Di George	Fluconazole	3 mg/Kg	P.O.	Una vez al día
Síndrome de Wiskott Aldrich	Trimetoprim-Sulfametoxazole	5 mg/Kg de Trimetoprim	P.O.	1-2 dosis divididas diariamente, 3 días a la semana
	Aciclovir	80 mg/Kg	P.O.	Cuatro veces al día
Enfermedad Granulomatosa Crónica	Fluconazole	3 mg/Kg	P.O.	Una vez al día
	Penicilina en caso de esplenectomía	125 mg (<5 años) 250 mg (> años)	P.O.	Dos veces al día
	Trimetoprim-Sulfametoxazole	6 mg/Kg de Trimetoprim	P.O.	1-2 dosis divididas diariamente
Síndrome de Hiper IgE Deficiencia de STAT3	Itraconazol	5 mg/Kg	P.O.	Una vez al día
	Trimetoprim-Sulfametoxazole	6 mg/Kg de Trimetoprim	P.O.	1-2 dosis divididas diariamente
En caso de Bronquiectasis:	Flucloxacilina	125-250 mg	P.O.	Dos veces al día
	Azitromicina	10 mg/Kg	PO	Una vez al día
	Tobramicina Inhalada.	300 mg	Inhalación	Dos veces al día
	En caso de Pneumatoceles:	5 mg/Kg	PO	Una vez al día
Ataxia Telangiectasia	Itraconazol	10 mg/Kg	P.O.	3 días a la semana

*3 días a la semana, consecutivamente o alternando los días. Trimetoprim-Sulfametoxazol; 30 mg/Kg dosis diaria total.
Adaptado de (70)

Tabla 6

En los pacientes con ciertas IDP deben evitarse las vacunas con agentes vivos atenuados, como la BCG, la Sabin oral (anti polio), aquellas contra rotavirus, fiebre amarilla, sarampión, parotiditis, rubéola y varicela. (12)

En general, se pueden aplicar las vacunas inactivadas, sin embargo, la inmunogenicidad es variable según el tipo de IDP. En ciertas IDP es recomendable la aplicación de vacunas como anti neumococo, antihemophilus influenzae tipo b y antimenigococo, como en los pacientes con asplenia o con déficit de complemento. (11) Ver tabla 7.

Tabla 7. Inmunizaciones en niños y adolescentes con Inmunodeficiencias

Elementos del Sistema Inmune afectados	Síndrome de Inmunodeficiencia	Vacunas Contraindicadas	Vacunas Recomendadas
Defectos de los linfocitos B	Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA)	Todas las vacunas vivas	
	Inmunodeficiencia Común Variable (CVID)	Todas las vacunas vivas	Vacuna Pneumocócica conjugada
	Deficiencia de IgA	OPV	<i>Haemophilus</i> , Vacuna Meningocócica
	Deficiencia de subclases aisladas de IgG	Ninguna	Trivalente Influenza (no viva)
	Inmunodeficiencia Combinada Severa	Todas las vacunas vivas	
Defectos de los linfocitos T	Síndrome de Di George	Todas las vacunas vivas (con excepción de casos parciales)	Sarampión-Paperas-Rubéola si la cuenta de CD4+ >400
	Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS)	Todas las vacunas vivas	Trivalente Influenza (no viva)
Defectos del Complemento	Hiper IgM (HIGM)-Deficiencia de CD40-L, Ataxia Telangiectasia (A-T)	Todas las vacunas vivas	
	Deficiencia de los componentes C1-C9, properdina, factor B	Ninguna	Vacuna Pneumocócica conjugada, Vacuna Meningocócica
Defectos en los Fagocitos	Enfermedad Granulomatosa Crónica (CGD)	Vacunas con bacterias vivas	Vacuna para influenza anual (no viva)
	Deficiencia de Adhesión Leucocitaria		
Defectos en la Citotoxicidad	Síndrome de Chediack Higashi	Todas las vacunas vivas	
	Síndrome de Griscelli		
	Linfocitosis Hemofagocítica Familiar		
	Síndrome Linfoproliferativo ligado a X (XLP)		
	Síndrome Hiper IgE	BCG	

Un plan de inmunizaciones adecuados y la terapia de reemplazo mediante la administración de inmunoglobulinas, son otras de las herramientas utilizadas para el manejo de los pacientes con IDP. (11)

Otros tratamientos incluyen inmunomoduladores (interferón gamma recombinante), reemplazo de la inmunoglobulina recombinante intravenosa o subcutánea (la dosis óptima se determina con la ausencia de infecciones antes de la aplicación siguiente), terapia enzimática (deficiencia de adenosindeaminasa), trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y terapia génica. (2)

El hecho de que en la gran mayoría de las IDP el defecto genético ha sido identificado, se considera una gran ventaja para futuras terapias génicas. Las estrategias abordadas en la actualidad se basan en trasplantar células progenitoras genéticamente modificadas con vectores codificantes del gen defectuoso, sin embargo, no han sido implementadas en su totalidad debido al riesgo de mutagénesis y se están intentando otros abordajes que promuevan la auto inactivación del vector utilizado portador del gen a reemplazar. (11)

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las IDP son enfermedades poco comunes y de baja sospecha diagnóstica, teniendo como consecuencia subregistros estadísticos nacionales y estatales. El hospital de especialidades pediátricas al ser un hospital de tercer nivel y de concentración estatal recibe pacientes con infecciones recurrentes con sospecha de IDP. Sin embargo, se desconoce la prevalencia, tipos, características clínicas y otros datos relacionados con esta entidad.

1.2 JUSTIFICACIÓN

Se desconoce la prevalencia de las inmunodeficiencias primarias en nuestra institución, así como rutas diagnósticas y evolución clínica lo cual es de vital importancia para tener un registro estadístico y comparar con lo que describe la literatura a nivel nacional e internacional.

El conocer la prevalencia en el Hospital de especialidades Pediátricas, facilitara unificar criterios para diagnóstico oportuno, esquemas de tratamiento y conocimiento de principales complicaciones; lo cual impactara sobre la calidad vida de nuestros pacientes y sus familias.

II. OBJETIVOS.

2.1 General

Determinar la prevalencia, clasificación, características clínicas y otros aspectos de los pacientes diagnosticados con IDP en el hospital de especialidades pediátricas en el periodo de 2012-2017.

2.2 Específicos:

2.2.1 Identificar los tipos de IDP en pacientes ingresados a este Hospital en el periodo 2012-2017.

2.2.2 Determinar cuáles fueron las principales manifestaciones clínicas de las diversas IDP que permiten su sospecha.

2.2.3 Determinar el tiempo transcurrido entre el inicio de las manifestaciones clínicas y el diagnóstico certero.

2.2.4 Determinar cuáles fueron las infecciones asociadas a los pacientes con IDP.

2.2.5 Establecer los factores de riesgo que determinan infecciones recurrentes en pacientes con IDP.

2.2.6 Determinar otras manifestaciones clínicas no infecciosas asociadas a las IDP.

2.2.7 Enunciar las complicaciones más frecuentes en este grupo de pacientes.

III. DISEÑO METODOLÓGICO

3.1 DISEÑO DE ESTUDIO:

Retrospectivo, observacional y descriptivo.

3.2 DESCRIPCION DEL AREA DE ESTUDIO

El estudio se realizará en el Hospital de Especialidades Pediátricas que pertenece al Centro Regional de Alta Especialidad del estado de Chiapas. Se encuentra localizado en la ciudad de Tuxtla, capital del estado de Chiapas, en el domicilio particular Blvd. SS Juan Pablo II y Blvd. Antonio Pariente Algarín S/N CP 29070. Este Hospital, es el único de tercer nivel en el contexto de la pediatría en el estado, por tanto, es el sitio de referencia estatal y de algunos estados circunvecinos. El Hospital cuenta con infraestructura diseñada para la atención de los pacientes por grupos etarios y se encuentra dividido en 3 niveles o pisos con la disponibilidad de 90 camas censables totales, distribuidas en las 4 áreas de medicina crítica; Admisión continua, UTIP, UTIN, UCIN, y las 2 áreas de hospitalización pediátrica (lactantes y preescolares), mas el área quirúrgica el cual consta de 3 quirófanos y un área de recuperación. Las áreas de procedimientos son para hemodiálisis y aplicación de quimioterapia. Además, dentro de su infraestructura se tienen áreas de apoyo financiero, administrativo y educación como el programa de “Sigamos Aprendiendo” y trabajo social. La cartera de servicios de la institución incluye 45 servicios; incluyendo hospitalización, consulta externa y servicios de apoyo diagnóstico y terapéutico: imagenología y Rx, laboratorio, banco de sangre, ingeniería biomédica, investigación, inhaloterapia, consulta externa de especialidad y sub especialidad ; inmuno-alergia, gastroenterología, reumatología, cardiología y cirugía vascular , cirugía general, cirugía estética y reconstructiva, endocrinología, neurología, nefro-urología, trauma y ortopedia, oftalmología ,otorrinolaringología, padosiquiatría, rehabilitación, estomatología, genética, audio logia, dermatología, infectología y oncología medica y quirúrgica. La institución proporciona atención médica a pacientes referidos de una amplia zona de influencia, principalmente de la zona sureste de la república mexicana. También cuenta con una unidad de enseñanza y programas de residencia para la mayoría de las especialidades pediátricas. En el sistema de prevención y control de infecciones nosocomiales se incluye vigilancia epidemiológica activa. El servicio que se involucrara en esta investigación es el servicio de inmunoalergia el cual se encuentra ubicado en el segundo nivel del edificio, esta integrado por 2 médicos subespecialistas en inmunología y alergia adscritos a este Hospital, la población de pacientes valorados en el servicio de consulta externa es de aproximadamente 20 pacientes con el diagnostico de IDP, además de atender las valoraciones de pacientes en hospitalización.

3.3 UNIVERSO DE ESTUDIO Y /O TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se estudiarán todos los pacientes con el diagnostico de IDP en el periodo comprendido de enero 2012- diciembre de 2017.

3.4 DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE ESTUDIO:

3.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluirán a todos los pacientes que se encuentren registrados en el sistema de información y gerencia hospitalaria (sigho) con el diagnóstico del CIE-10 D80 Inmunodeficiencia Primaria y que haya sido confirmado por el servicio de inmunología y alergia del hospital.

3.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluirán a pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia secundaria y aquellos pacientes que no cuenten con expediente clínico completo.

3.5 PERIODO DE ESTUDIO

Se estudiará un periodo de octubre de 2017 a mayo de 2019.

3.6 VARIABLES

Variable	Código	Nombre	Escala de medición	Valor
Genero	Gen	Identidad sexual de los seres vivos.	Categórica y dicotómica	Hombre (1) Mujer (2)
Numero entre hermanos	NH	Numero entre hermanos	Cuantitativa y continua	1-x
Fecha de nacimiento	FN	Fecha de nacimiento	Cuantitativa y continua	d-m-a
Fecha de inicio de síntomas	FIS	Fecha de inicio de manifestaciones clínicas	Cuantitativa y continua	d-m-a
Fecha de diagnostico	FD	Fecha de diagnostico	Cuantitativa y continua	d-m-a
Edad inicio síntomas	EIS	Edad para la presentación de síntomas.	Cuantitativa y continua	meses
Edad al diagnostico	EAD	Edad al diagnóstico.	Cuantitativa y continua	meses
Diagnóstico de referencia	DxR	Condición médica con la que se envía.	Cualitativa y dicotómica	Infecciones recurrentes (piel, digestivo, respiratorio, urinario, SNC), fiebre en estudio(total de días)
Diagnóstico	Dxl	Condición médica	Cualitativa y	Infecciones de

inicial en el HEP		de inicio.	politómica.	repetición, fiebre, etc.
Diagnostico confirmatorio	DxC	Condición médica final.	Cualitativa y politomica	
Examen de laboratorio confirmatorio	Lab	Análisis de laboratorio	Cuantitativa y politomica	Biometría hemática (total de leucocitos/mm ³ , linfocitos, plaquetas y NT), citometría de flujo (subgrupos linfocitarios LT CD4, CD8, CD3, LB CD19, NK CD16+56) niveles de inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgE, IgM, IgD), subclases de inmunoglobulinas(Ig1-4), niveles de complemento (C3, C4, CH50), NBT (+/-), DHR (+/-), AC. Polisacáridos (serotipo de neumococo)
Antecedentes familiares	AHF	Presencia de familiares con enfermedades	Cualitativa y tricotómica	Otros familiares afectados (si/no/NR) consanguinidad (si/no)
Consanguinidad	CSG	Consanguinidad	Cualitativa y tricotómica	consanguinidad (si/no/NR)
Manifestaciones clínicas principales de cada entidad	MC	Signos y síntomas	Cualitativa y politomica	Fiebre (si/no, total de días) infecciones recurrentes (localización), infecciones oportunistas (localización).
Numero de Hospitalizaciones	#H	Total de internamientos en HEP	Cuantitativa	1-10
Evolución clínica	EC		Cualitativa y discreta	Mejoría, defunción, abandono de tratamiento.
Causa de Fallecimientos	CF	Suceso que desencadeno el fin de la vida	Cualitativa	Sepsis, CID, falla orgánica múltiple, acidosis metabólica.
Agente causal de infecciones	A	Microorganismo que genera un enfermedad	Cualitativa	Bacterias, virus, hongos y protozoarios.
Estado nutricional al	EN	Estado nutricional al diagnostico	Cualitativa y politomica	Clasificación OMS /CDC

diagnostico				
Sobrevida	S	Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la supervivencia del paciente.	Cuantitativa y politomica	meses
Comorbilidad	C	Asociación con otras enfermedades	Cualitativa y politomica	Enfermedades autoinmunes (tipo) enfermedades oncológicas (tipo).

3.7 Técnicas e Instrumentos de recolección de datos

Se recolectará datos del SIGHO en una tabla del programa estadístico SPSS.

3.8 Técnicas de procesamiento y análisis de datos.

Una vez que se realice el concentrado de información en la base de datos estadístico, se realizará análisis descriptivo y en caso de proceder se intentará realizar correlaciones simples entre diagnóstico, manifestaciones clínicas y pronósticos de las diversas IDP.

IV. RESULTADOS

4.1 PREVALENCIA E INCIDENCIA

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

Se identificaron 96 pacientes con probables inmunodeficiencias primarias, diagnosticados durante el periodo 2012 – 2017. De esta población se excluyeron 15 pacientes que cursaron con deficiencia de IgA transitoria que no reunieron los criterios de inclusión. El análisis se refiere a los 81 pacientes restantes. De los 81 pacientes, cuatro se diagnosticaron antes del 2012, el resto (77) se diagnosticó en el período referido.

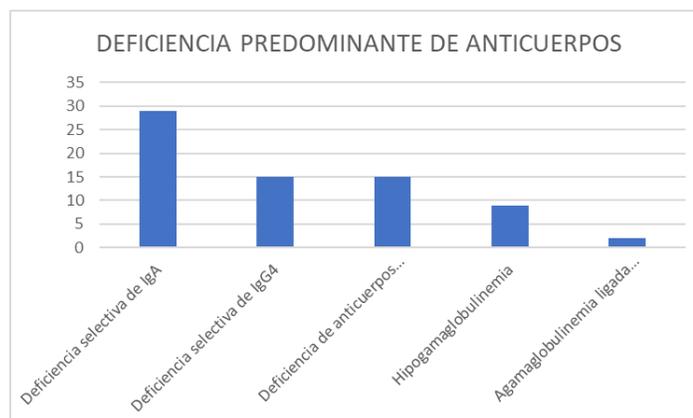
En el periodo 2012-2017, se otorgaron 55,539 consultas de primera vez. Los 77 casos de inmunodeficiencia primaria diagnosticados inicialmente en la Consulta Externa representan una incidencia de 1.4 casos nuevos por cada 1,000 consultas de primera vez en el periodo ($\approx 13/\text{año}$). Por otro lado, INEGI reporta que del 2012 al 2017 se registraron 890,957 nacimientos en el Estado de Chiapas, los 77 casos representan una prevalencia de 8.6 casos por 100,000 nacidos vivos o 0.17 por cada 2,000 nacidos vivos. Asumiendo que los 81 casos representan gruesamente todos los casos existentes en el Estado y que en el Estado existen alrededor de 5,217,908 (2015) habitantes, la prevalencia teórica en Chiapas sería de 1.55 pacientes con IDP por 100,000 habitantes.

Del total de casos, 51 fueron del sexo masculino y 30 del femenino, la edad promedio de presentación fue de 3.2 años (IC95% 2.4 a 3.8).

Grupos

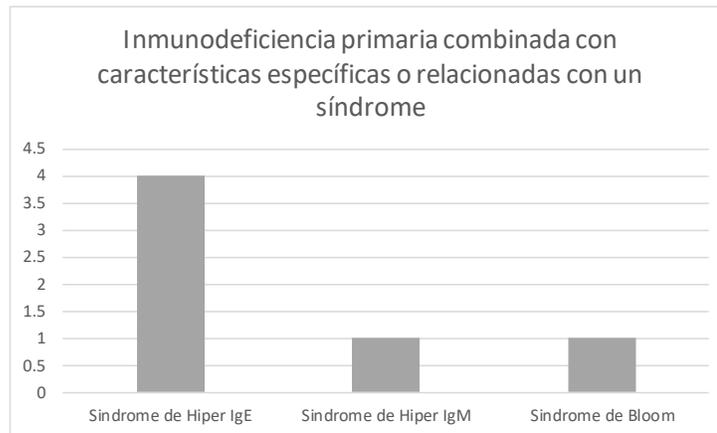
El grupo de inmunodeficiencias que presentó el mayor número de casos, fue la Deficiencia predominante de anticuerpos; grupo en el cual se identificaron la deficiencia selectiva de IgA como la más frecuente con 29 pacientes, seguida de la deficiencia selectiva de IgG4 con 15 pacientes, la deficiencia de anticuerpos específicos contra polisacáridos con 15 pacientes, la hipogamaglobulinemia con 9 pacientes y agamaglobulinemia ligada a X con 2 pacientes. Ver gráfica 1.

Gráfica 1



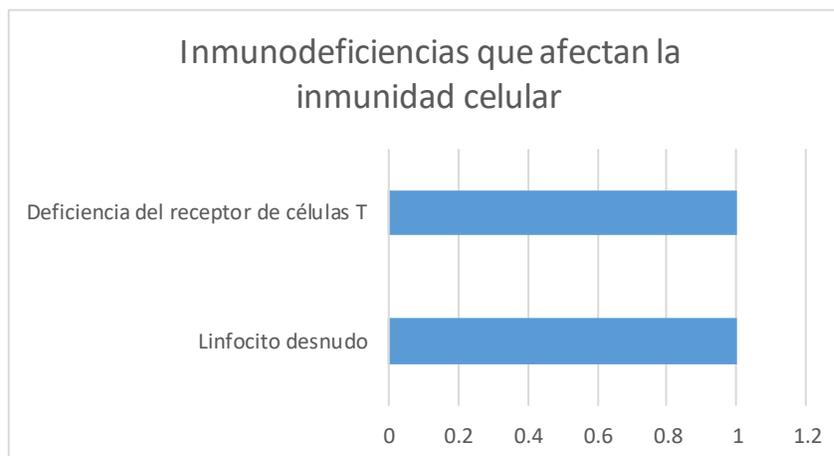
El siguiente grupo en frecuencia fue Inmunodeficiencia primaria combinada con características específicas o relacionadas con un síndrome, grupo en el cual se identificó el síndrome de Hiper IgE con 4 pacientes, el síndrome de Hiper IgM 1 paciente y síndrome de Bloom 1 paciente. Ver gráfica 2.

Gráfica 2



El tercer grupo en frecuencia fue Inmunodeficiencia que afecta la inmunidad celular, grupo en el cual se identificó el de Linfocito desnudo con 1 paciente y Deficiencia del receptor de células T. Ver gráfica 4.

Gráfica 4



El cuarto grupo en frecuencia fue enfermedad con Desregulación Inmune en este grupo se encontró el síndrome de Griscelli con 2 pacientes. El quinto grupo en frecuencia fue el de defectos congénitos en el número o función de los fagocitos, se identificó la enfermedad granulomatosa crónica con 1 paciente.

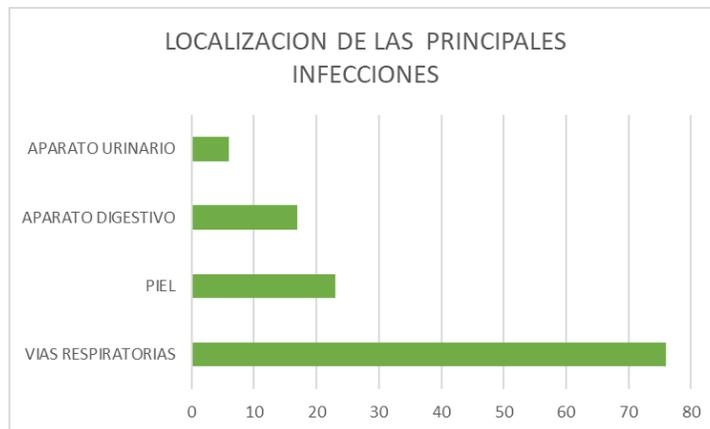
4.2 MANIFESTACIONES CLINICAS

De acuerdo a las manifestaciones clínicas 60 pacientes (74%) presentó antecedente de fiebre y todos los pacientes infecciones recurrentes de las cuales las principales fueron de vías respiratorias con 76 pacientes (94%), seguida de infecciones en la piel con 23 pacientes (28%), infecciones digestivas en 17 pacientes (21%) y urinarias en 6 pacientes (7%). Ver grafica 4 y 5.

Gráfica 4



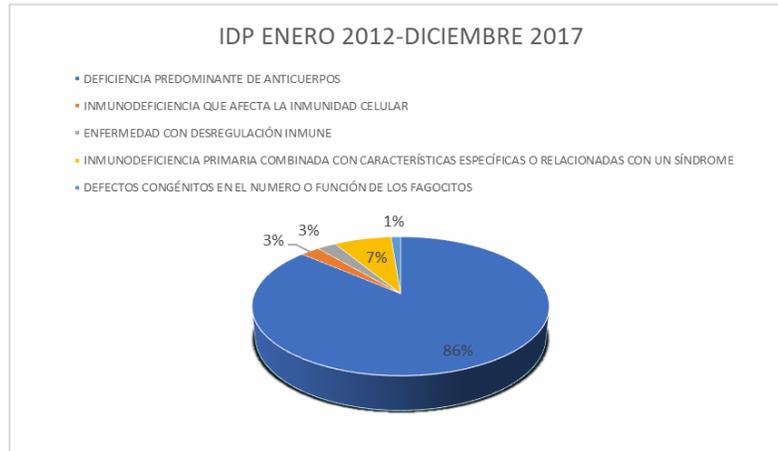
Gráfica 5



4.3 CLASIFICACIÓN DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

En la **gráfica 6** y **Tabla 8** se observa la distribución de los tipos de inmunodeficiencias identificadas en el periodo de estudio de 5 años en el Hospital de Especialidades Pediátricas.

Gráfica 6



En orden de frecuencia decreciente las inmunodeficiencias primarias que se identificaron fueron las que se muestran en la Tabla 8.

TABLA 8

CLASIFICACIÓN	NÚMERO	% DEL GRUPO	% DEL TOTAL
A. Deficiencia Predominante de Anticuerpos	70		86
Deficiencia selectiva de IgA	29	41	50
Deficiencia selectiva de IgG4	15	21	18
Deficiencia de Acs específicos Vs. polisacáridos	15	21	18
Hipogamaglobulinemia	9	12	11
Agamaglobulinemia ligada a X	2	3	2
B. Inmunodeficiencia Primaria Combinada con Características Específicas o Relacionadas con un Síndrome	6		7
Síndrome de Bloom	1	16	1
Síndrome de Hiper IgE	4	66	5
Síndrome de Hiper IgM)	1	16	1
C. Inmunodeficiencia que Afecta la Inmunidad Celular	2		3
Linfocito desnudo	1	50	1
Deficiencia del receptor de células T	1	50	1
D. Enfermedad con Desregulación Inmune (Síndrome de Griscelli)	2	100	3

E. Defectos Congénitos en el Numero o Función de los Fagocitos	1		1
Enfermedad Granulomatosa Crónica	1	100	1

4.3.1 DEFICIENCIA PREDOMINANTE DE ANTICUERPOS

Deficiencia selectiva de IgA

Se identificaron 29 casos, 16 del sexo masculino y 13 del femenino, los cuales debutaron a los 9 meses en promedio y se diagnosticaron a los 30 meses en promedio. La mayoría de los pacientes de este grupo fueron referidos por infecciones de vías respiratorias recurrentes, 16 pacientes (55%) presentaron historia de fiebre. Dentro de las manifestaciones clínicas, las infecciones de vías respiratorias fueron las principales, en segundo lugar, las infecciones de aparato digestivo, tercer lugar la piel y aparato urinario. De acuerdo al estado nutricional 21 pacientes (72%) se valoraron con peso adecuado, 5 (17%) con riesgo de sobrepeso, 1 con sobrepeso y sólo 2 con desnutrición. Las comorbilidades encontradas en este grupo fueron las cardiopatías (13%), ERGE (3%), neumonías por aspiración (3%), alergia a la proteína de la leche de vaca (10%), hiperreactor bronquial (3%), dermatitis atópica (3%), PCI (3%), epilepsia (3%), síndrome de Down (3%) y artritis idiopática juvenil (3%). Los valores promedio de IgA para este grupo, determinados en el HEP, fueron de 31 mg% (IC95% 25-38); estos valores difieren significativamente de los obtenidos en el grupo de Deficiencia selectiva de IgG4 -como grupo de comparación- [(Promedio=76 mg%; IC95% 55-97) (p x t no pareada=<0.001)].

Los pacientes se han mantenido bajo control en el HEP siendo tratados oportunamente de infecciones respiratorias altas recurrentes y otras patologías evolucionando en general en forma satisfactoria; 20% han abandonado seguimiento.

Deficiencia selectiva de IgG4

Se identificaron 15 casos, 9 del sexo masculino y 6 del sexo femenino, los cuales debutaron a los 10 meses en promedio y se diagnosticaron a los 28 meses en promedio. De este grupo 13 pacientes (87%) fueron referidos por infecciones de vías respiratorias recurrentes. Dentro de las manifestaciones clínicas 13 pacientes presentaron fiebre (87%), las localizaciones principales de las infecciones fueron de vías respiratorias (100%), la piel (20%), aparato digestivo (20%) y aparato urinario (7%). De acuerdo al estado nutricional 11 pacientes (73%) presentaban peso adecuado, 1 desnutrición (7%) y 3 desnutrición severa (20%). Las comorbilidades encontradas en este grupo fueron síndrome de Down (20%), cardiopatías (7%), retraso psicomotor (7%) y secuelas por encefalopatía hipóxico isquémica (7%). El valor de IgG4 promedio para este grupo determinado en el HEP fue de 2 mg% (IC95% 1-3) comparado con el promedio obtenido en los pacientes con Deficiencia de anticuerpos contra polisacáridos -como grupo de comparación- [(Promedio=27 mg%; IC95% 18-36) (p x t no pareada=<0.001)].

Los pacientes han recibido dosis periódicas de gammaglobulina IV evolucionando favorablemente. Tres pacientes (20%) abandonaron tratamiento.

Hipogamaglobulinemia

Se identificaron 9 casos, 6 del sexo masculino y 3 del sexo femenino, los cuales debutaron a los 9 meses de edad y se diagnosticaron a los 17 meses de edad en promedio. Dentro de este grupo se encontró 1 paciente (11%) con antecedente de mortinato en la familia. Los motivos de referencia fueron infecciones de vías respiratorias recurrentes 7 pacientes (78%), fibrosis quística 1 paciente (11%) y neumonía complicada 1 paciente (11%). Dentro de las manifestaciones clínicas 8 pacientes presentaron fiebre (89%), las localizaciones principales de las infecciones vías respiratorias (100%), infecciones de aparato digestivo (22%), piel (11%) y SNC (11%). De acuerdo al estado nutricional 4 pacientes (44%) presentaron peso adecuado, 3 (34%) con sobrepeso, 1 (11%) con riesgo de sobrepeso y 1 (11%) con desnutrición. Las comorbilidades encontradas fueron síndrome de Down (11%), retraso neurodesarrollo (11%) y metabolopatías (11%). El valor de Gamaglobulina promedio para este grupo determinado en el HEP fue de 514 mg% (IC95% 337-692) comparado con el promedio obtenido en los pacientes con Deficiencia de IgG4 –como grupo de comparación- [(Promedio= 1218 mg%; IC95% 975-1462) (p x t no pareada= <0.001)].

Los pacientes han recibido Inyecciones periódicas de gammaglobulina IV evolucionando favorablemente. Tres pacientes (33%) abandonaron tratamiento.

Deficiencia específica de anticuerpos contra polisacáridos

Se identificaron 15 casos, 11 del sexo masculino y 4 del sexo femenino, la edad promedio de inicio de síntomas fue a los 28 meses de edad y la edad de diagnóstico 68 meses de edad en promedio. Los motivos de referencia fueron infecciones de vías respiratorias 9 pacientes (60%), neumonía complicada 2 pacientes (12%), asma 1 paciente (7%), rinitis alérgica 1 paciente (7%), 1 paciente (7%) por fiebre de origen a determinar y 1 paciente (7%) por sospecha de hipogamaglobulinemia. Dentro de las manifestaciones clínicas 13 pacientes (87%) presentaron fiebre, 15 pacientes (100%) presentaron infecciones de vías respiratorias, 2 (13%) infecciones en la piel, 2 (13%) infecciones de aparato digestivo y 1 (7%) con OMA complicada. De acuerdo al estado nutricional 12 pacientes (80%) presentaron peso adecuado, 1 (6%) con riesgo de sobrepeso, 1 (7%) con sobrepeso y 1 (7%) con desnutrición severa. Las comorbilidades encontradas fueron enfermedad de Heck (7%), Linfoma nasal (7%), Hidronefrosis (7%), Neumopatía por ERGE (7%), Alergia a la proteína de la leche de vaca (7%), epilepsia (7%) y nefrona mesoblástico congénito (7%). Los pacientes de este grupo presentaron valores de anticuerpos contra polisacáridos específicos de *S. pneumoniae* menores a 2 ug/mL.

De acuerdo a la evolución de estos pacientes, 11 (74%) presentaron mejoría, 2 (13%) abandonaron tratamiento y 2 (13%) fallecieron, las causas de muerte fueron absceso cerebral asociado a linfoma nasal de células T y choque séptico de foco pulmonar por *S. pneumoniae*.

Agamaglobulinemia ligada a X

Se identificaron 2 casos, los 2 pacientes fueron del sexo masculino, la edad promedio de inicio de síntomas fue a los 11 meses y la edad de diagnóstico a los 21 meses de edad en promedio. Los motivos de referencia fueron neumonías recurrentes y la sospecha de inmunodeficiencia primaria. Dentro de las manifestaciones clínicas los 2 pacientes (100%) presentaron fiebre, infecciones de vías respiratorias y además infecciones de aparato digestivo y aparato genitourinario. De acuerdo al estado nutricional 1 paciente (50%) presentó peso adecuado y 1 (50%) con riesgo de sobrepeso. Los valores de la gamaglobulina fueron de 115 y 600 mg%. La evolución clínica de los 2 pacientes fue hacia la mejoría de los síntomas.

4.3.2 INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA COMBINADA CON CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS O RELACIONADAS CON UN SÍNDROME

Síndrome de Bloom

Se identificó 1 caso del sexo masculino, el cual debutó a los 110 meses y se diagnosticó a los 112 meses, fue referido por Talla baja y dermatosis con sospecha de inmunodeficiencia primaria. Dentro de las manifestaciones clínicas presentó infecciones en piel, sin historia de fiebre. De acuerdo al estado nutricional presentó desnutrición severa. Se realizó el diagnóstico confirmatorio mediante citogenética realizado en una institución externa. Se mantiene con tratamiento sintomático y profiláctico, con evolución hacia la mejoría con control de los síntomas. Se mantiene con valoraciones integrales, principalmente para vigilar la posible aparición de neoplasias.

Síndrome de Hiper IgE (Job)

Se identificaron 4 casos, 2 del sexo masculino y 2 del sexo femenino, la edad promedio de inicio de síntomas fue a los 10 meses. Dentro de este grupo se encontró 1 paciente (25%) con antecedentes de mortinato en la familia. Los motivos de referencia fueron infecciones de vías respiratorias recurrentes en 1 paciente (25%), 1(25%) por sospecha de IDP, 1 (25%) por niveles de IgE elevados y 1 (25%) por lesiones en la piel. Dentro de las manifestaciones clínicas los 4 pacientes (100%) presentaron fiebre, las localizaciones de las infecciones fueron infecciones de la piel (100%), vías respiratorias (50%) e infecciones de del aparato digestivo (25%). De acuerdo al estado nutricional 2 pacientes (50%) presentaron peso adecuado, 1 (25%) riesgo de sobrepeso y 1 (25%) sobrepeso. La comorbilidad encontrada fue neuropatía sensitiva (25%). Referente a la evolución clínica 3 pacientes (75%) presentaron mejoría de los síntomas el cual consiste en profilaxis antibiótica y 1 paciente (25%) falleció, por neumonía y daño pulmonar severo.

Síndrome de Hiper IgM + deficiencia de IgG4

Se identificó 1 caso del sexo masculino, debutó a los 8 meses y se diagnosticó a los 42 meses, fue referido por Neumonía, dentro de las manifestaciones clínicas presentó fiebre e infecciones de vías respiratorias, piel y aparato digestivo. De acuerdo a su

estado nutricional presentó peso adecuado, dentro de las comorbilidades presentó neumonía, artritis séptica y endoftalmitis de ojo izquierdo por hongos filamentosos con evisceración del mismo. Su evolución con tratamiento mediante inmunoglobulina IV ha sido hacia la mejoría, con el control de los síntomas.

4.3.3 INMUNODEFICIENCIA QUE AFECTA LA INMUNIDAD CELULAR

Síndrome de Linfocito desnudo

Se identificó 1 caso del sexo masculino, debutó a los 9 meses y se diagnosticó a los 14 meses, fue referido por Neumonía complicada, dentro de las manifestaciones clínicas presentó fiebre e infecciones de vías respiratorias. Se valoró con desnutrición severa, presentó parálisis cerebral infantil secundaria a encefalopatía hipóxico isquémica como comorbilidad, se realizó el diagnóstico molecular confirmatorio en INP, se egresó por máximo beneficio, se perdió el seguimiento pues no acudió a sus valoraciones médicas, sin tener el tratamiento específico el cual es el trasplante de médula ósea.

Deficiencia del receptor de células T(TCR)

Se identificó 1 caso del sexo masculino, el cual debutó a los 3 meses y se diagnosticó a los 9 meses, fue referido por sospecha de inmunodeficiencia primaria, por OMA recurrentes y complicadas, dentro de las manifestaciones clínicas presentó fiebre e infecciones de vías respiratorias, piel y OMA. Se valoró con peso adecuado, presentó cuadro de apendicitis aguda y múltiples perforaciones como comorbilidad, su evolución clínica la defunción por choque séptico de foco abdominal.

4.3.4 ENFERMEDAD CON DESREGULACIÓN INMUNE

Síndrome de Griscelli

Se identificaron 2 casos, 1 del sexo masculino y 1 del sexo femenino, la edad de inicio de síntomas fue a los 6 días de vida y el diagnóstico a los 14 meses de edad en promedio. Los motivos de referencia fueron bicitopenia en estudio (50%) y síndrome de pelo plateado (50%). Dentro de las manifestaciones clínicas 1 paciente (50%) presentó historia de fiebre, las localizaciones de las infecciones fueron en la piel (10%) e infecciones de vías respiratorias (50%). De acuerdo a su estado nutricional los 2 pacientes (100%) se valoraron con desnutrición severa, las comorbilidades que presentaron fueron cardiopatías (50%) y epilepsia (50%). Dentro de la evolución clínica 1 paciente (50%) abandono tratamiento y 1 paciente (50%) falleció.

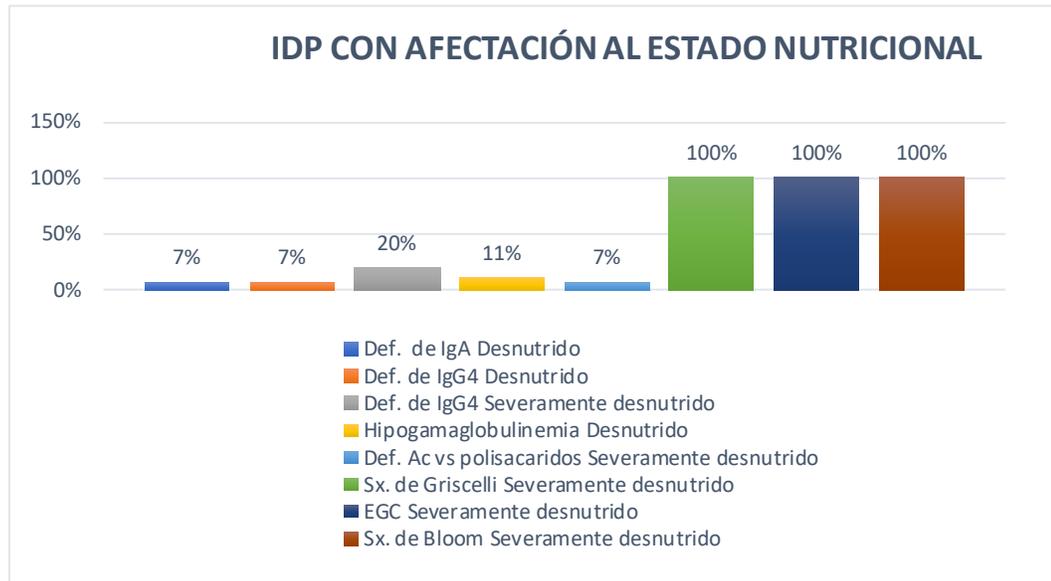
4.3.5 DEFECTOS CONGÉNITOS EN EL NUMERO O FUNCIÓN DE LOS FAGOCITOS

Enfermedad granulomatosa crónica

Se identificó 1 caso del sexo masculino el cual debutó a los 10 días de vida y se diagnosticó a los 14 meses, fue referido por Neumonía grave. Dentro de las manifestaciones clínicas presentó fiebre e infecciones de vías respiratorias, piel y aparato digestivo. De acuerdo al estado nutricional se encontró con peso adecuado, no presentó comorbilidades. Referente a su evolución clínica posterior al tratamiento fue la mejoría de los síntomas.

4.4 ESTADO NUTRICIONAL

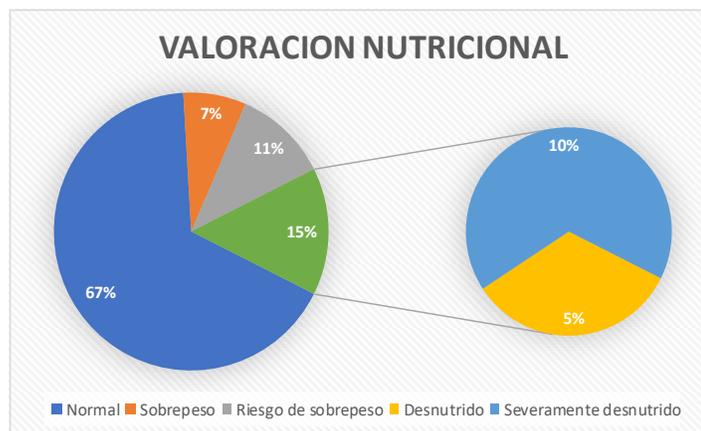
Se identificó que la mayoría de los pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencias primarias no se afectaron en algún grado de desnutrición. Se valoraron con peso adecuado 54 pacientes (67%), riesgo de sobrepeso 9 pacientes (11%), sobrepeso 9 pacientes (7%), 12 pacientes con desnutrición (15%) de éstos 4 con desnutrición severa (5%). Ver gráfica 7.



Gráfica 7.

Comparando el estado nutricional en los grupos de inmunodeficiencias se encontró que la Deficiencia selectiva de IgA presentaba 2 pacientes (7%) de 29 con desnutrición, la Deficiencia selectiva de IgG4 4 pacientes (27%) de 15, la Hipogamaglobulinemia 1 paciente (11%) de 9, la Deficiencia de anticuerpos contra polisacáridos 1 paciente (7%) de 15, Síndrome de Griscelli 2 pacientes (100%) de 2, Enfermedad Granulomatosa crónica 1 paciente (100%) y Síndrome de Bloom 1 paciente (100%). Ver grafica 8.

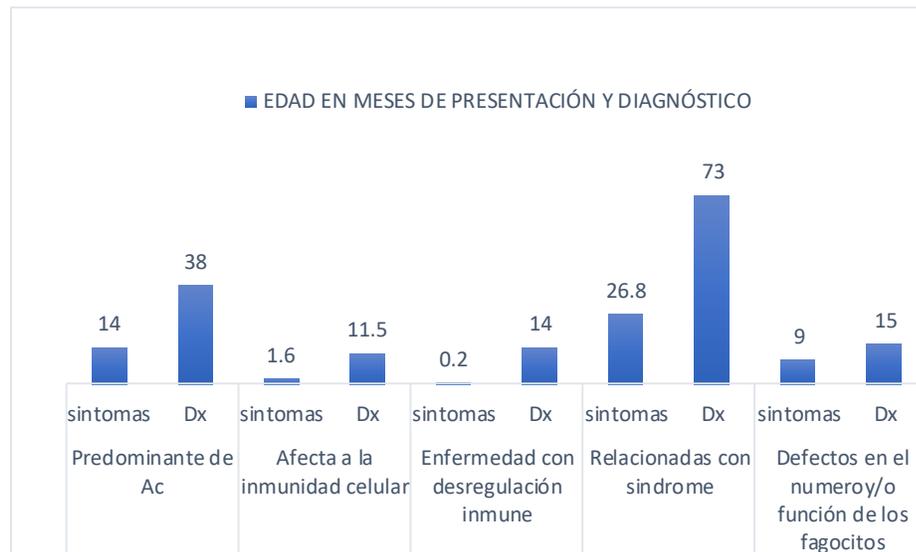
Gráfica 8



4.5 EDAD DE PRESENTACIÓN Y EDAD AL DIAGNOSTICO

En la gráfica 9 se ilustra la edad en meses de inicio de síntomas y diagnóstico de los diferentes grupos de inmunodeficiencias identificados en este estudio.

Gráfica 9



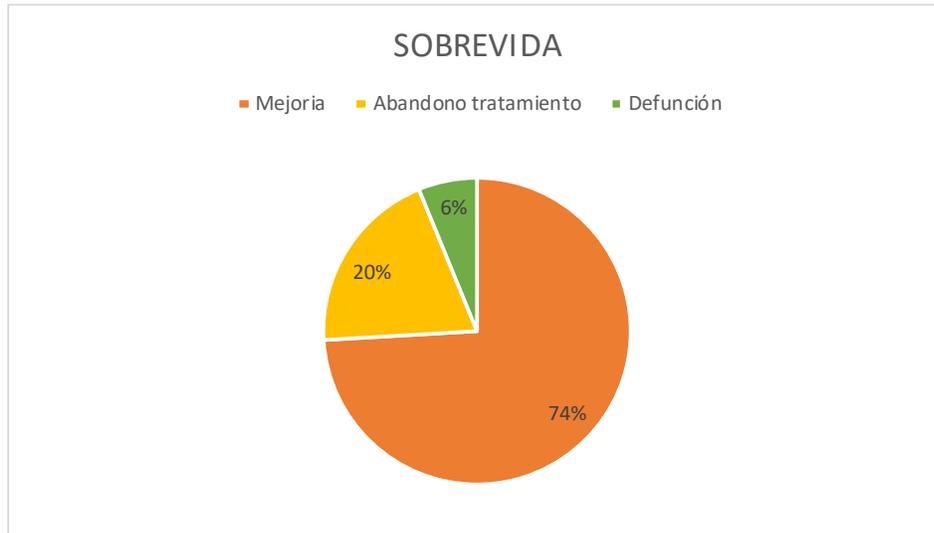
Con los datos anteriores, se determinó el tiempo transcurrido del inicio de síntomas al diagnóstico de la enfermedad en cada uno de los grupos de IDP. Identificándose que en el grupo de inmunodeficiencias predominante de anticuerpos transcurrieron en promedio 24 meses, en el siguiente grupo inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular 10 meses, en el grupo de enfermedades con desregulación inmune 14 meses, en el grupo de enfermedades relacionadas con un síndrome 46 meses y en el grupo de defectos en la función y/o número de los fagocitos 6 meses.

4.6 SOBREVIDA GLOBAL Y POR VARIEDADES

Se identificó que, de los 81 casos de este estudio, 60 pacientes (74%) de los presentaron mejoría manifestándose con el control de los síntomas, 16 pacientes (20%) abandonó el tratamiento dejando de acudir a revisiones clínicas y 5 pacientes (6%) fallecieron poco después de haber realizado el diagnóstico. Dentro de las inmunodeficiencias con casos de defunción se encontraron en orden de frecuencia Deficiencia de anticuerpos contra polisacáridos, Síndrome de Griscelli, Síndrome de Hiper IgE y Deficiencia del receptor de células T. (Ver graficas 10 y 11)

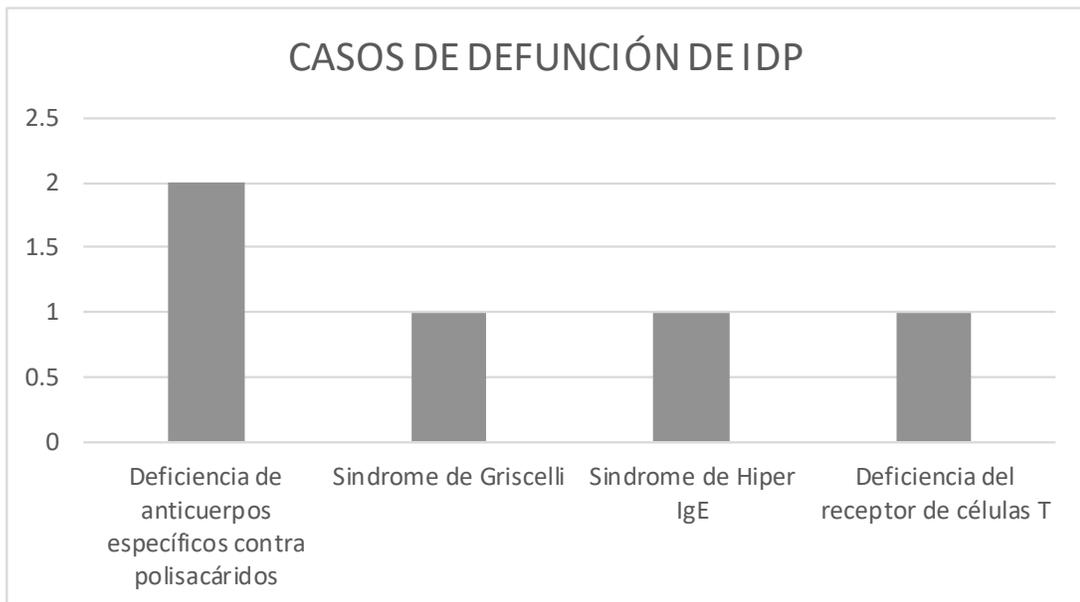
Realizando una comparación entre los diferentes grupos de inmunodeficiencias se identificó que donde mayor número de pacientes mejoraron fue en el grupo de Deficiencia predominante de anticuerpos con 54 pacientes (77%) y de este grupo principalmente los pacientes con Deficiencia selectiva de IgA 23 pacientes (79%);

seguido del grupo de inmunodeficiencia combinada con características específicas o



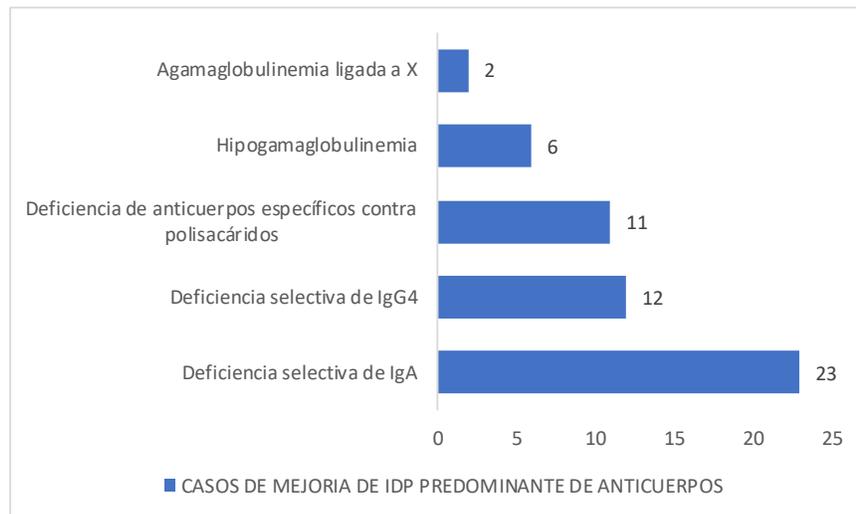
relacionadas con un síndrome con 5 pacientes (83%). Ver gráfica 12.

Gráfica 10.



Gráfica 11

Gráfica 12



V. DISCUSIÓN

Las IDP son un grupo heterogéneo de defectos genéticos usualmente monogénicos, que desencadenan alteraciones en los mecanismos de defensa, comandados tanto por los componentes de la inmunidad innata como de la adaptativa.

La incidencia de las IDP reportada en la literatura internacional, menciona que, en México, de 2000 a 2005 se reportaron un total 2,368,260 nacimientos por año; en dicho periodo, únicamente se informaron 399 casos de inmunodeficiencias primarias, lo que indica una incidencia de sólo 2.8 por 100,000 nacidos vivos. La presente serie representa 0.18 de cada 2000 nacimientos, ó 8.6 de cada 100,000 nacidos vivos en el Estado y esta última está más acorde con lo reportado en otros países. La diferencia entre lo informado para principios de siglo y lo que ahora –a nivel estatal- encontramos puede interpretarse como que se ha incrementado el nivel de sospecha y por ende el diagnóstico de esta patología y también al incremento de las capacidades técnicas disponibles en los estados para su diagnóstico.

Según los datos epidemiológicos las IDP predominan en el sexo masculino, en nuestro estudio se confirma lo establecido en la literatura con 51 casos (63%) en el sexo masculino comparado con 30 casos (37%) en el sexo femenino.

En los últimos años, los avances en las pruebas genéticas han permitido identificar muchas de estas anomalías. Actualmente, se reconocen más de 280 IDP diferentes. En 2015, los expertos publicaron un sistema internacional actualizado de clasificación de IDP para aumentar el conocimiento de los IDP, para ayudar a los médicos a reconocerlos y para promover un tratamiento óptimo para los pacientes. Este sistema de clasificación divide las IDP en nueve categorías de acuerdo con los componentes del sistema inmunitario afectado. En nuestro estudio se analizaron 81 casos de pacientes con IDP los cuales se clasificaron dentro de los grupos que menciona la literatura teniendo encontrando inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular 3%, dentro

de las IDP combinadas o asociadas a un síndrome 7%, deficiencia predominante de anticuerpos 86%, trastornos de la desregulación inmune 3%, defectos en el número y/o función de los fagocitos 1%. No tenemos registro de casos de deficiencias de complemento, trastornos auto inflamatorios y fenocopias. Nuestra frecuencia de presentación coincide con lo mencionado en la bibliografía, que el grupo de las inmunodeficiencias predominante de anticuerpos es el más frecuente, pues se identificó el mayor número de casos en este grupo, con 70 casos (86%). Actualmente, gracias a varios estudios sobre este tipo de patologías, se tiene una amplia información sobre cada una de ellas, siendo de gran importancia para el reconocimiento oportuno de IDP.

Del grupo de deficiencias predominantes de anticuerpos, se comprobó lo que se menciona en la bibliografía pues los casos encontrados fueron los que predominaron con 70 pacientes 86%, en los datos obtenidos en nuestro estudio en orden de frecuencia se encontraron Deficiencia selectiva de IgA 41%, Deficiencia selectiva de IgG4 21%, Deficiencia de anticuerpos específicos contra polisacáridos 21%, Hipogamaglobulinemia 12% y Agamaglobulinemia ligada a X 3%.

Del grupo Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral en nuestro estudio se identificó el reporte de un caso de Síndrome de Hiper –IgM los valores de IgM se encontraron elevados con niveles disminuidos de IgG4. Con gran afectación por infecciones graves. En cuanto al grupo de Inmunodeficiencias combinadas con características asociadas o sindrómicas; en nuestro estudio se identificaron 4 pacientes con Síndrome de Hiper IgE, estos pacientes presentaron infecciones frecuentes principalmente dérmicas (abscesos) y vías respiratorias, correspondiendo con lo reportado en otros estudios de acuerdo a la presentación clínica, uno de ellos falleció secundario a neumonía complicada, el resto con control de los síntomas con mejoría. En cuanto a las enfermedades de desregulación inmune; en este grupo se clasifico el Síndrome de Griscelli, el cual se caracteriza por hepatoesplenomegalia, cabello plateado, deterioro neurológico progresivo, Hipogamaglobulinemia y pancitopenia. Se transmite con carácter autosómico recesivo. Su diagnóstico se realiza con los hallazgos histopatológicos de la biopsia de piel, caracterizado por hiperpigmentación con cúmulos de melanina. En nuestro estudio se identificaron 2 casos, quienes presentaron las características clínicas reportados en la literatura, ambos tenían antecedentes de mortinatos en hermanos, debutaron con pancitopenia, ambos presentaron desnutrición severa el diagnóstico se realizó por histopatología, un paciente abandono tratamiento y el otro falleció. Del grupo de defectos congénitos del número y/o función del fagocito se identificó un caso de este grupo de IDP, un paciente con Enfermedad Granulomatosa crónica representando 1% del total de IDP analizadas en nuestro estudio, este paciente debuto a los 10 días de vida, presentación temprana coincidiendo con lo referido en la bibliografía.

En el grupo de defectos en la inmunidad intrínseca e innata, el cual no es tan frecuente, se encontraron 2 pacientes con IDP, síndrome de linfocito desnudo y deficiencia del receptor de células T. El paciente con deficiencia de receptor de células T falleció, presento afectación abdominal con múltiples perforaciones. El paciente con síndrome de linfocito desnudo, se encuentra bajo control de síntomas. De los últimos tres grupos

de clasificación de las IDP, trastornos auto inflamatorios, deficiencias del complemento y fenocopias no tenemos ningún reporte de referencia en nuestro estudio.

Las IDP pueden evidenciarse a cualquier edad, sin embargo, con frecuencia se manifiestan durante la infancia. El rango de edad de presentación en los pacientes estudiados también se asemeja a lo establecido en la literatura pues se menciona que éstas aparecen en los primeros 5 años de vida hasta en un 90%. La inmunodeficiencia combinada severa afecta la respuesta inmune humoral y celular y se presenta desde el nacimiento; otras inmunodeficiencias pueden manifestarse durante la edad adulta, principalmente las humorales. Confirmando con los datos obtenidos en nuestro estudio un 95% de los pacientes debutaron con la sintomatología antes de los 5 años y la edad promedio de presentación clínica fue a los 14 meses de edad, siendo diagnosticados en una edad promedio de 37 meses.

Las manifestaciones clínicas se inician, casi siempre, en algún momento de la primera infancia. Dentro de las manifestaciones clínicas principales se demostró que la fiebre fue una de las manifestaciones principales (74%) así como las infecciones recurrentes (100%). Con lo identificado en este estudio se confirma lo establecido en la literatura, donde se menciona que se debe descartar IDP en todo paciente con antecedente de infecciones recurrentes. Esto es de gran importancia no solo por el valor estadístico de estas entidades para la sospecha diagnóstica de inmunodeficiencias, sino porque además es muy frecuente enfrentarnos a estas situaciones que pueden ser el primer signo o dato de alarma y fácilmente pasar desapercibidas.

En nuestro estudio se logró determinar el tiempo transcurrido en el inicio de síntomas y diagnóstico de la enfermedad de forma general se identificó que la media en meses del tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico definitivo fue de 25 meses, se encontraron 3 pacientes (4%) con un tiempo transcurrido entre la edad de debut clínico y diagnóstico confirmado muy incrementado, siendo de 156 meses, 133 meses y 114 meses respectivamente. De forma específica por cada grupo de IDP estudiado, se encontró que en el grupo de inmunodeficiencias predominante de anticuerpos transcurrieron en promedio 24 meses, en el siguiente grupo inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular 10 meses, en el grupo de enfermedades con desregulación inmune 14 meses, en el grupo de enfermedades relacionadas con un síndrome 46 meses y en el grupo de defectos en la función y/o número de los fagocitos 6 meses. Esto en gran parte se debe a la demora en la referencia de estos pacientes y a la falta de sospecha diagnóstica.

Se determinaron las principales infecciones asociadas a los pacientes con IDP de las cuales en orden de frecuencia se demostró que el 94% presentaron infección de vías respiratorias, seguida de infecciones en la piel con 23 pacientes (28%), infecciones digestivas en 17 pacientes (21%) y urinarias en 6 pacientes (7%).

En el presente estudio se identificaron los siguientes factores de riesgo para presentar IDP, en un 100% historia de infecciones frecuentes, 15% la presencia de algún grado de desnutrición, en un 7% presencia de familiares con IDP y en un 2% consanguinidad, siendo estos datos comparados de poco impacto, comparado con lo que se menciona en la literatura.

Es muy importante tener la sospecha de IDP en pacientes con antecedentes de infecciones frecuentes, aunque muchos niños las desarrollan durante su infancia, son pocos en los que se demuestran defectos en la respuesta inmune. Ha sido propuesto un modelo por expertos para identificar la presencia de inmunodeficiencias primarias, el Jeffery Model Foundation, detectando 10 signos de alarma, siguiendo estas preguntas básicas se pueden descubrir casos nuevos de esta patología.

1. Más de 8 otitis por año en menores de 4 años.
2. Más de 4 otitis por año en niños mayores de 4 años de edad.
3. Más de 2 de neumonías o más de 2 sinusitis anualmente.
4. Infecciones severas con gérmenes de tipo neumococo, Haemophilus o Neisseria. Un solo evento de sepsis o meningitis debe ser motivo para sospechar la existencia de IDP.
5. Infecciones recurrentes con un mismo patógeno.
6. Infecciones habituales con evolución inhabitual (diarrea infecciosa persistente, algodoncillo o candidiasis cutánea recidivante).
7. Interrupción del incremento en el peso y la talla.
8. 2 o más meses en tratamiento con antibióticos orales con poco efecto terapéutico.
9. Necesidad de uso de antibióticos intravenosos.
10. Antecedentes heredofamiliares de IDP o signos clínicos que la sugieran.

Otras características clínicas no infecciosas que son importantes ante la sospecha de IDP son antecedente de muertes en la infancia en la familia sin una etiología determinada. Se ha descrito que la cronicidad de las infecciones relacionadas con IDP tiene repercusión en el peso y la talla, sin embargo, la talla y el peso normales no descartan una IDP. Esto se comprueba en nuestro estudio, al realizar la valoración nutricional de los pacientes en base a las tablas de la OMS para peso y talla para la edad, se identificó que al momento del diagnóstico 67% (N=54) de los pacientes cursaban con peso adecuado, existiendo discrepancia a lo establecido en la literatura donde al estar ante este tipo de patologías se ve afectado el estado nutricional, encontrando sólo un 15% (N=12) de los pacientes con un grado de desnutrición; porcentaje similar a lo encontrado en la población infantil abierta.

En general, los pacientes con IDP tienen mayor riesgo (respecto a la población general) de presentar eventos autoinmunes como anemia hemolítica, plaquetopenia, vitíligo, lupus eritematoso sistémico o anemia perniciosa. Al igual que la autoinmunidad, los pacientes con IDP tienen mayor riesgo de padecer neoplasias, principalmente linfoma. En el estudio realizado se describe el caso de un paciente con Deficiencia de anticuerpos específicos contra polisacáridos que desarrollo un linfoma nasal de células T, coincidiendo con lo mencionado en la literatura, lo cual es importante considerar en el seguimiento de estos pacientes con valoraciones integrales.

Como se demuestra en este estudio, existen diversos datos clínicos presentes en las inmunodeficiencias primarias, pero pueden ser muy inespecíficos; en esto reside la dificultad en el diagnóstico. Los estudios de gabinete son un recurso importante en el

diagnóstico después de realizar la sospecha clínica. Pueden solicitarse estudios iniciales como los siguientes:

1. Biometría hemática. La presencia de linfopenia orienta a una IDP de tipo celular (dependiente de linfocitos T). La neutropenia con < 500 neutrófilos/mm³ explica la ocurrencia de infecciones, sin embargo, un valor normal no descarta neutropenia cíclica.
2. Inmunoglobulinas séricas (IgG, IgM, IgA, IgE): La disminución de inmunoglobulinas sugiere inmunodeficiencia humoral (linfocitos B) o combinada (linfocitos T y B).
3. Pruebas de hipersensibilidad retardada: Con ellas se evalúa la inmunidad celular.
4. Ultrasonido o radiografía de tórax. En los lactantes sirve para evaluar la presencia de timo; se observa ausencia de timo en inmunodeficiencia combinada.
5. Complemento hemolítico total (CH50). Si los niveles son bajos es necesario solicitar cuantificación de C1-C9.
6. Citometría de Flujo
7. Respuesta a antígenos proteicos y polisacáridos (después de la aplicación de la vacuna contra tétanos y contra neumococo, respectivamente).
8. Medición de subclases de inmunoglobulinas de IgG, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.

Es importante mencionar que la mayoría de estudios especializados que confirman el diagnóstico de las IDP se realizan en los centros especializados del país, como, por ejemplo, la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias del Instituto Nacional de Pediatría.

En el estudio se identificó que los diagnósticos de la mayoría de las IDP reportadas se realizaron completos con los recursos técnicos del hospital. Se pudieron realizar la serie de estudios anteriormente mencionados, sin embargo, se carece de pruebas moleculares para lograr cubrir al 100% el tamizaje diagnóstico de las IDP. Se enviaron pruebas para confirmación diagnóstica al Instituto Nacional de Pediatría para las siguientes IDP: Síndrome de Griscelli, Linfocito desnudo, Deficiencia de receptor de células T y Enfermedad Granulomatosa crónica.

Es muy importante el gestionar la obtención de equipo de diagnóstico confirmatorio para IDP en el Hospital de Especialidades Pediátricas e incrementar la detección de estas patologías y ser un centro de concentración que brinde diagnóstico oportuno, con reducción de costos y un tratamiento específico puntualizado.

En los pacientes con inmunodeficiencias, las infecciones requieren varios ciclos de antibióticos, esquemas más prolongados, dosis mayores o la administración de antibióticos intravenosos para una respuesta terapéutica favorable. Los antibióticos profilácticos se recomiendan en algunas IDP. Otros tratamientos incluyen inmunomoduladores (interferón gamma recombinante), reemplazo de la inmunoglobulina recombinante intravenosa o subcutánea (la dosis óptima se determina con la ausencia de infecciones antes de la aplicación siguiente), terapia enzimática (deficiencia de adenosindeaminasa), trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y terapia génica. En los pacientes analizados se encontró el uso de esquemas antimicrobianos de forma profiláctica en la mayoría de los pacientes además del uso de la gammaglobulina intravenosa.

La sobrevida de los pacientes con inmunodeficiencias mencionada en la literatura es muy baja, esto debido a que la presencia de complicaciones es muy elevada, más aún si no se inicia tratamiento a tiempo. El pronóstico empeora cuando los órganos afectados se deterioran por las infecciones y procesos inflamatorios recurrentes. En nuestro estudio se analizó la sobrevida de los casos identificados, encontrando que el 69% de los pacientes (N=64) presentaron mejoría manifestándose con el control de los síntomas, el principal grupo que mejor sobrevida presentó fue el de inmunodeficiencia predominante de anticuerpos con mejoría de síntomas; el 15% del total de pacientes (N=12) abandonó el tratamiento dejando de acudir a revisiones clínicas y el 6% (N=5) fallecieron poco después del diagnóstico.

Las principales complicaciones identificadas en los pacientes estudiados, fueron neumonía complicada, choque séptico de foco pulmonar, abscesos cerebrales, choque séptico de foco abdominal y endoftalmitis de ojo izquierdo.

Analizando los datos obtenidos en este estudio se enfatiza en la importancia de conocer los datos estadísticos de nuestra institución para tener una referencia sobre prevalencia, evolución clínica y sobrevida de nuestros pacientes, para lograr con este conocimiento incrementar el número de casos con sospecha diagnóstica, disminuir el tiempo que se emplea para el diagnóstico y generar acciones oportunas para mejorar el pronóstico de los pacientes. Creando vínculos con los grandes centros nacionales para el diagnóstico y manejo de estas patologías. Fijando la meta de llegar a ser una de las instituciones del país que concentre y realice una valoración integral a pacientes con estas patologías.

VI. CONCLUSIONES

Los casos de IDP que se han identificado en el Hospital de Especialidades Pediátricas (HEP), se presentan con una incidencia y prevalencia equivalente a la reportada a nivel internacional.

De los grupos de IDP identificados se presentan con la misma frecuencia de acuerdo a la literatura, con predominio del grupo de deficiencias predominantes de anticuerpos en un 86% del total de los casos, seguida de inmunodeficiencias con características específicas o relacionadas con un síndrome en un 7%.

Se identificaron las principales manifestaciones clínicas de estos pacientes, siendo la presencia de infecciones frecuentes en un 100% y el antecedente de fiebre en un 74%. El principal sitio de infección fue el de vías respiratorias en un 94%.

Las complicaciones encontradas fueron neumonía complicada, choque séptico de foco pulmonar, abscesos cerebrales, choque séptico de foco abdominal y endoftalmitis de ojo izquierdo.

No se encontró una relación importante en cuanto el estado nutricional y la presencia de IDP, o la repercusión de la IDP en el estado nutricional, ya que un 67% de nuestros pacientes se valoraron con adecuado peso para la talla.

Se encontró que, a pesar de tener con amplia información sobre este tipo de enfermedades, aún se sigue demorando el diagnóstico confirmatorio; el tiempo transcurrido de forma global en confirmar el diagnóstico fue de 156 meses lo anterior debido a que el HEP es un hospital de tercer nivel, donde la mayoría de pacientes que se concentran son como resultado del sistema de referencias, teniendo referencias tardías de este tipo de pacientes.

Es importante la creación de protocolos de acción en primer y segundo nivel, los cuales son indispensables para un diagnóstico oportuno y mejorar el pronóstico de nuestros pacientes.

VII. CRONOGRAMA

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES		
Diseño de protocolo	Recolección de datos	Análisis de datos y resultados
Octubre 2017	Noviembre 2017 – Octubre 2018	Noviembre 2018

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Becerril Ángeles M. Inmunodeficiencias primarias: reto emergente en países en desarrollo. *Rev. Alerg Méx* 2010;57(5),133-134.
2. Hernández-Martínez C, Espinosa-Rosales F, Espinosa-Padilla SE, Hernández-Martínez AR, Blancas-Galicia L. Conceptos básicos de las Inmunodeficiencias primarias. *Rev. Alerg Méx* 2016 Apr-Jun; 63(2):180-189.
3. Coria Ramírez E, Espinosa Padilla S, Espinosa-Rosales F, Vargas Camaño ME, Blancas Galicia L. Panorama epidemiológico de las inmunodeficiencias primarias en México. *Revista Alergia México* 2010; 57(5):159-163.
4. González de la Calle V, Pérez-Andrés M, Puig Morón N. Inmunodeficiencias primarias. *Medicine*. 2016;12(21):1191-1200.
5. Otero MJ, Fresno-Escudero R, Solana-Lara JR, Regueiro-González I, Manrique de Lara A. Respuesta inmune a la infección e inmunopatología. Inmunodeficiencias. Capítulo 332, (2583-2594). Sección XX. Inmunología. Elsevier, 2016.
6. Ricardo U. Sorensen, MD. Infections that suggest an Immunodeficiency. (1-15)
7. Olmos Olmos CE, Gómez Parada C, Suárez Fuentes M. Reconociendo inmunodeficiencias primarias más allá de las señales de alarma tradicionales. 2015, CCAP, Vol14 (2):20-31).
8. Philip Fireman. Inmunodeficiencias Primarias. Atlas de alergia e Inmunología clínica. Tercera edición. Cap. 20. (329 – 349).
9. Ruiz-Contreras J. Inmunodeficiencias Primarias. Enfoque y tratamientos iniciales. *An Pediatr Contin* 2003;1(3):131-138).
10. A van Niekerk, M Esser. Diagnostic approach to recurrent respiratory tract infections in childhood: could it be primary immunodeficiency? *Current allergy & clinical immunology*. December 2015. Vol 28, no 4. (308-311).
11. Salmen S, Bahsas-Zaky R, Silva-Gutiérrez N, Barboza L, Terán-Ángel G, Berrueta L, Contreras-Cardone R, Cantor-García A, Silva F, Guzmán Escalona Y, Rozo A. Inmunodeficiencias primarias: inmunopatogenia, infecciones asociadas y estrategias terapéuticas. *Advan Biomed* 2013; Supl 1: 4-25.
12. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. Picard C, Al-Herz, Bousfiha A, Casanova JL, Conley ME, Cunningham-Rundle C, Etzioni A. et al. *J Clin Immunol* (2015) 35:696–726.
13. How are primary immunodeficiency diseases classified? (1st edition). International Patient Organization for Primary Immunodeficiencies (IPOPI), 2016 Published by IPOPI: www.ipopi.org.