



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

REGISTRO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INMUNODEFICIENCIAS
PRIMARIAS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DESDE EL AÑO
2006 AL AÑO 2018.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. FRANCISCO JAVIER URGILÉS GONZÁLEZ

TUTOR:

DR. JUAN CARLOS BUSTAMANTE OGANDO

TUTORES METODOLÓGICOS:

DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2019





Universidad Nacional
Autónoma de México



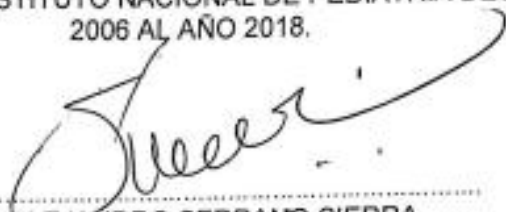
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL


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

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


REGISTRO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INMUNODEFICIENCIAS
PRIMARIAS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DESDE EL AÑO
2006 AL AÑO 2018.



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



DR. JOSE N. REYES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA




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



DR. JUAN CARLOS BUSTAMANTE OGANDO
TUTOR DE TESIS

Dra. Patricia Cravioto Q.
DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
TUTOR METODOLÓGICO



FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO
TUTOR METODOLÓGICO

INDICE

1. ANTECEDENTES	4
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	22
4. JUSTIFICACIÓN	23
5. OBJETIVOS.....	23
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	24
7. RESULTADOS.....	30
8. DISCUSIÓN.....	49
9. CONCLUSIONES.....	53
10. BIBLIOGRAFÍA.....	54
11. ANEXOS.....	58

1. ANTECEDENTES

Inmunodeficiencias primarias

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo de enfermedades de origen genético, en las cuales existe alteración cuantitativa y/o cualitativa de uno o varios componentes del sistema inmunológico, lo que condiciona mayor predisposición a infecciones, autoinmunidad, alergia y/o cáncer. (1)

En la mayoría de los casos las IDP son trastornos monogénicos que siguen una herencia de tipo mendeliano; sin embargo, en otros casos tienen un origen poligénico más complejo. La penetrancia de la enfermedad, la variabilidad de su expresión y las interacciones entre genes y ambiente pueden contribuir a su diversidad fenotípica. (2)

Epidemiología de las IDP

Se estima una incidencia global de 1 por cada 10.000 habitantes, aunque varía dependiendo el tipo de IDP, por ejemplo, para la deficiencia de inmunoglobulina A se estima una incidencia de uno por cada 300 a 400 nacidos vivos. Se observa una frecuencia mayor de IDP en poblaciones endogámicas o con tasas altas de consanguinidad. La prevalencia reportada varía entre países y sus regiones, quizá por el escaso conocimiento de estas enfermedades y la falta de diagnóstico y registro epidemiológico. (2)

Para mejorar el diagnóstico, la clasificación, el pronóstico y el tratamiento de estas enfermedades se han llevado a cabo varias estrategias entre las cuales está la

creación de bases de datos en las cuales se registran las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con IDP.

En el reporte de la Fundación Jeffrey Modell (JMF) durante el año 2014 para determinar un panorama global de las IDP a nivel mundial, se enviaron encuestas a 234 centros de la red de Jeffrey Modell (JMNC) de 78 países en 6 continentes; cuyos resultados reportaron un total de 138.847 pacientes identificados, 77.193 tenían una IDP específica y 64.822 pacientes fueron referidos a una institución JMNC. La IDP con defectos predominantes de anticuerpos fueron las más comunes representando 48.6 % de los pacientes, seguida por las IDP con síndromes bien definidos en un 14.2 %, síndromes auto-inflamatorios en un 9.8%, deficiencias de complemento en 7.4 %, inmunodeficiencias combinadas de células T y B 6.7%, defectos congénitos en el número y función de los fagocitos 6.5%, otras deficiencias inespecíficas 8.4% y enfermedades de disregulación inmune 5.4%. Del total de pacientes reportados 57% fueron hombres, 43% mujeres, y un 62% de los pacientes fueron identificados en edad pediátrica con un rango desde menores de 1 año hasta 19 años de edad. En USA, Canadá y África la inmunodeficiencia común variable fue la IDP más frecuente; en América Latina y Europa Occidental la Deficiencia de IgA; en Europa oriental y Asia la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, la fiebre mediterránea familiar y la agammaglobulinemia ligada al X. (3)

El registro de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID) en el 2009 publicó los resultados de cuatro años previos en los que se registraron 7,430 pacientes de 70 centros en 30 países, el padecimiento más frecuente fue la

inmunodeficiencia común variable (20.7 %), seguida de la deficiencia de subclases de inmunoglobulina G (7.4%). (2)

En Grecia, en el año 2014 se reportó el registro de un centro de referencia para IDP, mostrando que durante un período de 30 años, 147 pacientes fueron diagnosticados con una IDP, con edad promedio al momento del diagnóstico de 6.5 años. El diagnóstico más prevalente fue inmunodeficiencia combinada (n=46, 31.3%), seguido de síndromes de inmunodeficiencias bien definidos en (n=35, 23.1%), deficiencia predominante de anticuerpos (n=30, 20.4%), y defecto congénito del número y/o función de fagocitos (n=28, 19%). La edad media de diagnóstico de los niños desde el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue 5 meses y 24 meses respectivamente. La media en el retraso diagnóstico fue de 9 meses, siendo más corto para pacientes con inmunodeficiencias combinadas (3 meses) y más prolongado para las IDP con defecto predominante de anticuerpos (38 meses). (4)

En Serbia y Montenegro se publicó en el año 2014 la experiencia en inmunodeficiencias combinadas graves de 1968 a 2010 con un total de 21 pacientes. El diagnóstico se basó en anamnesis, exploración física, análisis inmunológico y genético. La edad media de la primera infección fue a los 2 meses de vida. Siete pacientes tenían historia familiar positiva de IDP. Ocho pacientes se sometieron a trasplante de células hematopoyéticas de los cuales 5 sobrevivieron, los otros 13 murieron entre los 2 días y 12 meses posteriores al diagnóstico. (5)

En Irán, en el año 2014 se reportó el registro nacional de IDP con un total de 731 pacientes (455 hombres y 276 mujeres) con diagnóstico de IDP en 14 centros médicos. La IDP con defecto predominante de anticuerpos fue la más común con un 32.2 %, seguido por las inmunodeficiencias combinadas 22.3%, defectos congénitos en el número y función de los fagocitos 17.4%, síndromes bien definidos con inmunodeficiencias 17.2%, síndromes auto-inflamatorios 5.2%, enfermedades de disregulación inmunológica 2.6%, defectos en la inmunidad innata 1.6% y deficiencias del complemento 1.4%. La primera manifestación clínica más común de pacientes con IDP fue la neumonía (n=171 – 23.4%), seguido por eczema (n=54 - 7.4%), diarrea (n=52 - 7,1%), marcha atáxica (n=50 - 6,8%), onfalitis y / o retraso en el desprendimiento del cordón umbilical (n=50 - 6,8%), otitis media (n=46 - 6,3%), sinusitis recurrente (n=35 - 4,8%), otras infecciones del tracto respiratorio superior (n=39 - 5,3%), fiebre episódica y dolor abdominal (n=37 - 5,1%), abscesos superficiales (n=35 - 4,8%), linfadenopatía (n=15 - 2,1%), candidiasis mucocutánea (n=25 - 3,4%), BCGosis (n=17 - 2,3%), edema en varias partes de la piel (n=10 - 1,4%), otras manifestaciones cutáneas (n=37 - 5%), retraso en el crecimiento (n=7 - 1%). Otras formas de presentación clínica que observaron con menor frecuencia incluyen: fiebre de origen desconocido, lesiones orales, meningitis bacteriana y/o viral, celulitis, conjuntivitis, abscesos en órganos profundos, alopecia, equimosis frecuentes, gingivitis, artralgias y artritis séptica. (6)

En China en el año 2013 se publicó un registro de las características clínicas y diagnóstico molecular de los pacientes con IDP desde al año 2005 al 2011 en el

cual se reportaron 203 niños con IDP confirmadas, provenientes de 197 familias no relacionadas. De estos pacientes el 38.9% fueron otros síndromes de inmunodeficiencias bien definidos, el 30.6% inmunodeficiencias predominantes de anticuerpos, el 12.8% defecto de los fagocitos, el 12.3% inmunodeficiencia combinada de células T y B, el 5.4% enfermedades por disregulación autoinmune. La edad promedio de diagnóstico fue 27.9 meses. Fueron detectados 213 variantes genéticas patogénicas en 23 genes. (7)

En Qatar en el año 2012 se publicó un estudio sobre las inmunodeficiencias primarias en niños durante un periodo de 15 años, en el cual fueron analizados los datos de 131 pacientes, con una prevalencia de 4.7 por cada 100 000 niños menores de 14 años de edad. La IDP más común fue el defecto predominante de anticuerpos con el 23.7%, seguido de deficiencia combinada de células T y B con el 19.1%, poco prevalente la inmunodeficiencia común variable y ningún caso de deficiencia del complemento. La edad promedio de inicio de las manifestaciones clínicas fue a los 24.1 meses de edad, la edad promedio al diagnóstico fue 42.2 meses. Las infecciones más frecuentes que se presentaron fueron neumonía (48.9%), otitis media (26%), sepsis (23.7%), diarrea crónica (21.4%). Entre los agentes infecciosos más comunes en pacientes con IDP se encontraron la *Pseudomona aeruginosa* (15.7%), *Salmonella* (13.2%), *Mycobacterias* no tuberculosas (13.2%). La mortalidad fue del 21.4%. (8)

En Malasia en el año 2013 se publicó una revisión de 20 años de las IDP en este país, en la cual se reportó que 51 pacientes cumplieron con todos los criterios para IDP. El defecto predominante de anticuerpos fue la más frecuente con el 40.4%, seguida por el defecto de fagocitos con el 17.3%, inmunodeficiencias combinadas

con el 15.4% y otras inmunodeficiencias primarias el 11.5%. La presentación clínica más común fue neumonía en un 54%. Una historia familiar positiva en el 52.6%. El diagnóstico tardío fue la principal causa de morbilidad y mortalidad. (9)

En el segundo reporte del Grupo Latinoamericano de IDP publicado en 2007, participaron 12 países con un total 3321 pacientes. La IDP más común fue el defecto predominante de anticuerpos con el 53.2%, los síndromes bien definidos con el 22.6%, la inmunodeficiencia combinada de células T y B con el 9.5 %, y los trastornos de la fagocitosis el 8.6%. Con un incremento en los casos de 10 al 80 % en relación al primer reporte de 1998. (2)

En Estados Unidos en el año 2014 se publicó un registro de pacientes con IDP entre los años 2001 y 2007, en el cual se reportó que la prevalencia de diagnóstico de IDP incremento de 38.9 a 50.5 % por cada 100.000 habitantes entre los asegurados de manera privada y de 29.1 a 41.1% por cada 100.000 habitantes entre las personas con seguro público. La más prevalente fue la deficiencia de linfocitos B. La prevalencia fue más del doble en los blancos en comparación con los negros e hispanos. (10)

En Perú en el año 2017 se publicó el informe sobre el diagnóstico situacional de las IDP en este país para lo cual se realizó encuestas a profesionales de la salud de los cuales el 42% reportó haber identificado algún caso de IDP; sin embargo solo el 10% conoce el registro LASID (Latin American Society for Immunodeficiencies) y tan solo tres de ellos han reportado alguna vez un caso a dicho sistema. El diagnóstico de IDP se apoya en exámenes como determinación de inmunoglobulinas que se dispone en 56.5 % de sedes hospitalarias y citometría de flujo que se dispone en el 19.7%. No cuentan con pruebas más precisas, como

las subclases de inmunoglobulinas, anticuerpos específicos para antígenos bacterianos, pruebas de secuenciamiento genético. El 37,4% de encuestados refirió haber usado inmunoglobulina en alguno de sus pacientes, y tan solo el 6,4% usó TCPH. Además, la enfermedad en la que más se usó inmunoglobulina fue la enfermedad de Kawasaki, y solo en cuarto lugar se usó en las IDP. (11)

En México, el primer reporte de pacientes con IDP corresponde a los datos publicados en 1998 en el primer reporte del Registro del Grupo Latinoamericano de Inmunodeficiencias Primarias (LAGID) en el cual se registraron 1428 pacientes de 8 países de Latinoamérica. Las IDP más comunes fueron el defecto predominante de anticuerpos con el 58%, seguida de los síndromes bien definidos como ataxia telangiectasia y candidiasis mucocutánea crónica con el 18% y los trastornos en la fagocitosis el 9 %.(2)

En México, desde 1970 a 2000 según el reporte de casos del Instituto Nacional de Pediatría se diagnosticaron 171 pacientes con IDP en esta institución de los cuales el síndrome ataxia telangiectasia fue el más común con el 24.5%, seguido por la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X con el 11.1%, seguida por la inmunodeficiencia común variable con el 8.7%. (2)

En el año 2013 se publicó un registro de pacientes con IDP atendidos en un hospital de alta especialidad en Guanajuato, en el cual se reporta 26 pacientes (11 mujeres y 15 hombres), la edad promedio al diagnóstico fue de 8.2 años. El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la referencia y el diagnóstico en un hospital de tercer nivel fue de 4.65 años. La mortalidad fue de 11.54%. El 43.48% pacientes tenían complicaciones secundarias a la enfermedad entre ellas bronquiectasias y enfermedad pulmonar crónica. La IDP con defecto predominante

de anticuerpos fue la más común (65.38%), seguida de otros síndromes de inmunodeficiencias bien definidos (11.55%), defectos de los fagocitos (7.69%), defecto del complemento (3.85%), deficiencia de células T y B (3.85%). (12)

En el año 2015 se publicó un registro de las características clínicas, manifestaciones no infecciosas y supervivencia de pacientes con IDP diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría, en el cual se reportaron 161 pacientes (86% hombres y 14% mujeres), de los cuales 86% estaban vivos al momento del estudio, la mayoría eran del centro del país, con historia familiar positiva en 27%, consanguinidad en el 11%. El 80% fueron diagnosticados durante la última década. La edad media fue 124 meses; edad media de aparición de infecciones 12 meses, edad media de diagnóstico 52 meses, edad media de muerte 67.5 meses. Infecciones severas y sangrado fueron las causas de 22 muertes. El 86% de los pacientes tuvieron por lo menos una infección, las manifestaciones no infecciosas tuvieron una prevalencia del 36% las principales fueron autoinmunidad 19%, alergias 17% y cáncer 2.4%. Las curvas de supervivencia no fueron significativamente diferentes cuando se comparan por década de diagnóstico. Las IDP con defecto predominante de anticuerpo fueron el grupo más prevalente con el 30%, seguido por los defectos de los fagocitos con el 27%. (13)

Clasificación de las inmunodeficiencias primarias

La Organización Mundial de la Salud y el Comité de Clasificación de Inmunodeficiencias Primarias de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología las divide en nueve grupos que son (14):

1. Inmunodeficiencias combinadas de células T y B
2. Deficiencias predominantemente de anticuerpos
3. Otros síndromes de inmunodeficiencias bien definidos
4. Enfermedades de disregulación inmune
5. Defectos del número y/o función fagocítica
6. Defectos en la inmunidad innata
7. Deficiencias del complemento
8. Desórdenes autoinflamatorios
9. Fenocopias de IDP

Manifestaciones clínicas de las IDP

La mayoría de los pacientes con IDP se ajusta a alguno de los siguientes patrones clínicos descritos (1):

1. Infecciones recurrentes de las vías respiratorias.
2. Retraso de desarrollo y crecimiento, diarrea crónica.

3. Abscesos cutáneos recurrentes / abscesos profundos.
4. Infecciones oportunistas por hongos o virus, con curso inusualmente grave o atípico de las infecciones.
5. Infecciones recurrentes por el mismo germen, o infecciones graves por determinados gérmenes.
6. Enfermedad autoinmune o inflamatoria crónica, linfoproliferación, defectos de la inflamación.
7. Síndromes con manifestaciones no inmunológicas asociadas (ej. Ataxia-telangiectasia, Wiskott-Aldrich, Di George, etc.)

Los 10 signos de alarma para sospechar Inmunodeficiencias Primarias establecidos por la fundación Jeffrey Modell son (15):

1. 4 o más infecciones nuevas del oído en 1 año
2. 2 o más cuadros de sinusitis en 1 años
3. 2 o más meses con antibióticos con poco efecto
4. 2 o más cuadro de neumonías en 1 año
5. Dificultad para ganancia adecuada de peso y talla
6. Recurrencias de abscesos en piel profunda u órganos
7. Candidiasis bucal persistente o infecciones dérmicas por hongos
8. Necesidad de terapia antibiótica intravenosa para infecciones leves
9. 2 o más cuadros de infecciones graves incluido septicemia
10. Historia familiar de inmunodeficiencia primaria

Es importante mencionar que estos datos de alarma no son criterios para diagnóstico, fueron implementados con el fin de ampliar la sospecha de estas enfermedades entre la población general por los médicos de primer contacto, pero posteriormente han demostrado tener una sensibilidad y especificidad bajas, por lo que hoy en día se sugieren como datos de alarma para que todos los médicos estén atentos a manifestaciones clínicas que pueden ser la clave para sospechar una IDP.

Diagnóstico

El diagnóstico de IDP siempre parte de una sospecha clínica por lo que el conocimiento sobre estas enfermedades y reconocimiento de manifestaciones clínicas sugestivas por los médicos de primer contacto resulta indispensable. La mayoría de pacientes con IDP pueden identificarse mediante historia clínica, exploración física y estudios de laboratorio rutinarios como una biometría hemática y medición de inmunoglobulinas séricas. Posteriormente, pueden realizarse pruebas para evaluar el sistema inmunológico, las cuales a grandes rasgos se dividen en pruebas cuantitativas y pruebas cualitativas o funcionales. Por último, hoy en día se puede realizar la búsqueda del diagnóstico genético definitivo mediante secuenciación del DNA.

Las etapas de diagnóstico para inmunodeficiencias primarias sugeridos por la Fundación Jeffrey Modell son (15):

a) Primera etapa

- Historia clínica y exploración física incluidos peso y talla.
- Biometría hemática con conteo de leucocitos y diferencial.

- Cuantificación de inmunoglobulinas IgG, IgM, IgA, IgE en suero.

b) Segunda etapa

- Anticuerpos específicos en suero contra tétanos y difteria.
- Respuesta a la vacuna antineumocócica, midiendo anticuerpos específicos contra neumococo en suero.
- Análisis de las subclases de IgG.

c) Tercera etapa

- Pruebas intradérmicas para Cándida y otros.
- Conteo de subclases de linfocitos mediante citometría de flujo, CD3+ (linfocitos T), CD3+CD4+ (linfocitos T cooperadores), CD3+CD8+ (linfocitos T citotóxicos), CD19+ (linfocitos B), CD16+CD56+ (células NK).
- Estudios de linfoproliferación mediante estímulo con mitógenos y antígenos.
- Estallido oxidativo de neutrófilos (prueba de NBT o DHR).

d) Cuarta etapa

- Evaluación del complemento CH50, C3, C4.
- Mediciones enzimáticas (desamina de la adenosina, fosforilasa del nucleósido purina).
- Estudio de los fagocitos (glicoproteínas superficiales, movilidad, fagocitosis).
- Estudios de citotoxicidad de las NK.
- Estudios adicionales del complemento AH50.

- Evaluar la producción de anticuerpos contra neo-antígenos.
- Otras moléculas superficiales/citoplasmáticas.
- Estudios de receptores de citocinas.
- Estudios genéticos familiares.

Dentro de las principales técnicas de laboratorio utilizadas en la evaluación de pacientes con probable IDP tenemos:

Citometría de flujo

Es una herramienta rápida y sensible para el diagnóstico y la clasificación de las inmunodeficiencias primarias, su utilización va dirigida a la evaluación de poblaciones celulares específicas más la presencia de proteínas celulares y de la superficie celular específicas. Permite determinar el número y proporción de diferentes poblaciones celulares de interés. (16)

Además, la citometría de flujo puede ser útil en el diagnóstico de inmunodeficiencias asociadas con defectos en la expresión de proteínas de la superficie celular por ejemplo en el síndrome de hiper IgM ligado al X (linfocitos T CD4+ cooperadores no expresan la proteína CD40L en su superficie después de ser activados in vitro), entre otros. (17)

Secuenciación de DNA

Debido a que más de 350 genes han sido asociados hasta ahora con IDP, la secuenciación de DNA juega un papel central en el diagnóstico confirmatorio y en el descubrimiento de nuevas IDP. En 1968, la automatización del método de

Sanger para secuenciación de DNA revolucionó la biología moderna y desde entonces ha sido el estándar de oro para el diagnóstico genético. Sin embargo este método implica secuenciar un gen o región de ADN específicos, lo que en el caso de las IDP en las cuales existe heterogeneidad genética resulta difícil seleccionar un gen particular para secuenciar; y realizar la secuenciación de múltiples genes candidato por separado lo vuelve en un método costoso y laborioso.

A partir del año 2010 las técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS) han permitido importantes avances en la identificación y caracterización de genes causantes de enfermedad. Las tecnologías NGS utilizan secuenciación en paralelo de múltiples fragmentos pequeños de DNA para determinar su secuencia, permitiendo secuenciar mayores cantidades de DNA en menor tiempo y costo. Existen tres estrategias principales de NGS: 1) Secuenciación de panel de genes en la que se obtiene la secuencia de una cohorte de genes previamente seleccionados, que resulta útil en los casos en los que el fenotipo clínico e inmunológico es sugestivo de la enfermedad. 2) Secuenciación de exoma completo (WES), es decir de todas las regiones de DNA que codifican para formar proteínas. 3) Secuenciación de exoma completo (WGS) que incluye tanto exones como intrones. La WES y WGS permiten identificar defectos genéticos nuevos en pacientes con fenotipos atípicos o con fenotipos clásicos en los que no se han encontrado mutaciones en los genes previamente conocidos. (18)

Tratamiento de las IDP

El tratamiento de las IDP tiene como objetivo reducir la cantidad y la severidad de las infecciones asociadas, y tratar otros síntomas que se pueden presentar para mejorar la calidad de vida de los pacientes como sea posible. Cada vez existen disponibles un mayor número de medicamentos biológicos (anticuerpos monoclonales) dirigidos contra moléculas específicas del sistema inmunológico, que permiten el tratamiento específico de ciertos defectos moleculares. Además, un buen número de IDP en la actualidad son susceptibles de tratamientos curativos mediante trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, terapia génica o trasplante de timo, aunque estos tratamientos no están disponibles en muchos centros.

Entre las principales opciones de tratamiento utilizadas tenemos:

- Medicamentos antibióticos, antimicóticos y antivirales destinados a la prevención y/o tratamiento de infecciones.
- Factor estimulante del crecimiento de colonias de granulocitos.
- Interferón gamma que es una citocina cuya función es la activación de los macrófagos con aumento de la capacidad fagocitaria de los mismos, se administra en la enfermedad granulomatosa crónica y en algunos defectos del eje IL-12/IFN-gamma.
- Tratamiento sustitutivo o inmunomodulador con inmunoglobulina humana por vía intravenosa o subcutánea.
- Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).

- PEG-ADA, enzima adenosin-desaminasa recombinante, que se administra en pacientes con inmunodeficiencia combinada grave que carecen de esta enzima. No está disponible en México.
- Terapia génica, con la cual se trata de insertar una copia sana del gen defectuoso en las células progenitoras del paciente. Solo está disponible en algunos centros especializados de EUA y Europa.

Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con IDP es variable y depende principalmente de un diagnóstico oportuno e inicio de tratamiento temprano, antes de que se hayan desarrollado complicaciones graves, principalmente infecciosas y pulmonares. También es variable entre los distintos tipos de inmunodeficiencia, tomando en cuenta que algunas de ellas son susceptibles de diferentes tratamientos. Por último, otro factor determinante en el pronóstico de los pacientes con IDP es la disponibilidad y acceso al tratamiento, ya que no en todos los centros se cuenta con cobertura de medicamentos y con la posibilidad de realizar tratamiento curativo mediante TCPH.

En el caso de los defectos predominantemente de anticuerpos, grupo de IDP más frecuente en México y el mundo, los pacientes tienen un buen pronóstico si se realiza tratamiento sustitutivo con inmunoglobulina humana, mejorando su calidad de vida y pudiendo tener una vida prácticamente normal. Existe evidencia de que el tratamiento inadecuado de pacientes con IDP afecta considerablemente su calidad de vida en todas las esferas: física, mental y social. Un estudio mexicano encontró una correlación negativa entre las concentraciones séricas de

Inmunoglobulina G en el último año y la calidad de vida, también se observó que en los niños sin complicación pulmonar previo al diagnóstico no se encontró relación entre el retraso del diagnóstico y la calidad de vida, pero en los niños con complicaciones pulmonares tipo bronquiectasia previo al diagnóstico si presento relación entre el retraso en el diagnóstico y la disminución de la calidad de vida.

(19)

Respecto a las IDP susceptibles de TCPH, el pronóstico es variable dependiendo principalmente de las siguientes variables: tipo de IDP, estado clínico del paciente al momento del TCPH, tipo de donador y grado de compatibilidad HLA, acondicionamiento con quimioterapia, profilaxis de EICH.

En México, en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) se reporta que desde el año 1998 al año 2016 se han realizado 71 TCPH en pacientes con IDP con criterios de trasplante. Las fuentes para el TCPH más utilizadas fueron sangre de cordón umbilical en un 42.6% y sangre periférica un 39.3%. El estado del injerto de los pacientes pos-trasplantados se observó un 26.2% con quimera completa vivos y 23% muertos con falla primaria del injerto. Entre las causas de fallecimiento se observó que aquellos en los que se utilizó como fuente sangre periférica o sangre de cordón umbilical fue el choque séptico (36% y 42%, respectivamente), hemorragia (21% y 33%, respectivamente) y estado epiléptico refractario 8% para la fuente de sangre de cordón umbilical. La supervivencia global de los pacientes con IDP pos-trasplantados en el INP es del 54.1%. (20)

En España en el 2015 se reporta un estudio en el cual incluyeron 159 niños que recibieron un total de 173 TCPH, 97 por inmunodeficiencia combinada grave, 30 por enfermedades de disregulación inmunitaria, 25 por síndrome de Wiskott-Aldrich y 21 por defectos de número y/o función de los fagocitos. La mediana de edad al diagnóstico fue de 6 meses (17 días-168 meses) y de 12 meses al trasplante (1 mes-189 meses). Los donantes fueron hermano HLA idéntico en 30 (19%), donante familiar alternativo en 40 (25%) y donante no emparentado en 89 (56%). La fuente de progenitores fue médula ósea en 68 (43%), sangre de cordón umbilical en 52 (33%) y sangre periférica en 39 (24%). Permanecen vivos 98 niños (61,6%), y 57 fallecieron (35,9%). La supervivencia libre de enfermedad a los 10 años fue del 63 %, el 90% para los pacientes trasplantados de hermano HLA idéntico, el 36% para los trasplantados de un donante familiar alternativo y el 66 % para los trasplantados de donante no emparentado. (21)

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las inmunodeficiencias primarias son enfermedades de origen genético que afectan a la población en general, con una prevalencia de 1 por cada 10.000 habitantes, sin embargo se cree que su prevalencia es aún mayor pero debido al desconocimiento de los médicos sobre estas patologías y la no disponibilidad en todas las unidades de salud de recursos para confirmarlas no se llega a su diagnóstico. En muchos casos, es probable que los pacientes fallezcan sin diagnóstico, a causa de infecciones o complicaciones no infecciosas.

El diagnóstico y tratamiento oportunos de estas enfermedades disminuyen la morbilidad y mortalidad que causan. Como se menciona anteriormente, existen diversas presentaciones clínicas sugestivas de IDP.

No se cuenta con un registro actualizado de los pacientes con IDP atendidos en nuestra institución, lo cual resultaría ideal para conocer las características de los pacientes atendidos, así como los métodos de diagnóstico y tratamiento empleados, con el fin de evaluar nuestras prácticas e identificar potenciales puntos de mejora en la atención médica de estos pacientes. Nos planteamos con este trabajo establecer un registro de las inmunodeficiencias diagnosticadas en el Instituto Nacional de Pediatría desde el año 2006 hasta el año 2018.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencias primarias atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría desde el año 2006 al año 2018?

3. JUSTIFICACION

Tener un registro de pacientes con IDP atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría que incluya datos epidemiológicos, clínicos, los métodos diagnósticos y las conductas terapéuticas utilizadas permitirá conocer el panorama general de las IDP en nuestra Institución, identificar necesidades no cubiertas para la atención de estos pacientes, y definir un punto de partida para continuar un registro institucional de IDP en forma prospectiva. Con este registro se podrán además realizar comparaciones con la información reportada en la literatura de otras instituciones a nivel nacional e internacional.

De igual manera, la información obtenida en el registro servirá para aumentar el conocimiento sobre estas enfermedades entre el personal de salud.

4. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Elaborar un registro de los pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencias primarias atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría desde el año 2006 al año 2018.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la prevalencia general y por grupo de las inmunodeficiencias primarias diagnosticadas en el Instituto Nacional de Pediatría desde el año 2006 al año 2018.

2. Estimar las características demográficas de los pacientes diagnosticados con IDP en el Instituto Nacional de Pediatría desde el año 2006 al año 2018.
3. Estimar las características clínicas de los pacientes diagnosticados con IDP en el Instituto Nacional de Pediatría desde el año 2006 al año 2018.
4. Determinar los principales métodos de diagnóstico y tratamiento de las IDP en el Instituto Nacional de Pediatría.

5. MATERIALES Y METODOS

- a. **Clasificación de la investigación:** Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo.
- b. **Universo de estudio**
 - **Criterios de inclusión:** Se incluyeron pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria en el Instituto Nacional de Pediatría, desde el año 2006 al año 2018.
 - **Criterios de exclusión:** Se excluyeron los pacientes que no tengan un diagnóstico definido y quienes hayan sido diagnosticados fuera del tiempo establecido.
- c. **Explicación de selección de sujetos:** Se seleccionaron los pacientes a quienes se les diagnosticó una inmunodeficiencia primaria entre los años 2006 y 2018, independientemente del sexo, edad, método diagnóstico, diagnóstico molecular o no.

d. Variables. Las variables que se incluyeron en el presente estudio se enumeran a continuación:

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Género	Característica que diferencia al hombre de la mujer, según características fenotípicas.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Femenino 2. Masculino
Procedencia	Lugar geográfico de nacimiento	Nominal	Estado del país de México
Edad actual	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual	Numérica Discreta	Meses
Edad de referencia	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha que fue referido a un centro de tercer nivel.	Numérica Discreta	Meses
Edad de inicio de los síntomas	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha que presentó los primeros síntomas de IDP.	Numérica Discreta	Meses

Edad de diagnóstico	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta que fue diagnosticado de una IDP	Numérica a Discreta	Meses
Retraso en el Diagnóstico	Tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas hasta la edad de diagnóstico.	Numérica a Discreta	Meses
Estado actual	Condición clínica vigente de cada uno de los pacientes con IDP.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vivo sin complicaciones 2. Vivo con complicaciones 3. Muerto 4. Alta por mayoría de edad
Edad de fallecimiento	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta que falleció a consecuencia de la IDP	Intervalo	Meses
Manifestaciones clínicas previas al diagnóstico	Conjunto de signos y síntomas que presentó con predominancia previo al diagnóstico de IDP	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infecciones 2. Autoinmunes 3. Alergias 4. Cáncer 5. Inflamación
Manifestaciones clínicas posterior al diagnóstico	Conjunto de signos y síntomas que presentó con predominancia posterior al diagnóstico de IDP	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infecciones 2. Autoinmunes 3. Alergias 4. Cáncer 5. Inflamación
Grupo de inmunodeficiencias primarias	Las inmunodeficiencias primarias son un grupo de enfermedades de origen genético, en las cuales existe alteración cuantitativa y/o cualitativa de uno o varios componentes del sistema inmunológico, lo que condiciona mayor predisposición a infecciones, autoinmunidad, alergia y/o cáncer. La OMS las clasifica	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Inmunodeficiencias combinadas de células T y B 2. Deficiencias predominantemente de anticuerpos 3. Otros síndromes de inmunodeficiencias bien

	en 9 grupos.		<p>definidos</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Enfermedades de disregulación inmune 5. Defectos del número y/o función fagocítica 6. Defectos en la inmunidad innata 7. Deficiencias del complemento 8. Desórdenes autoinflamatorios 9. Fenocopias de IDP
Diagnóstico genético	Método diagnóstico que permite la identificación de secuencia de genes asociados a inmunodeficiencias primarias.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si <ul style="list-style-type: none"> - Sanger - Panel de genes - WES - WGS 2. No
Tratamiento	El tratamiento se define como el conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad o deformidad	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Profilaxis antibiótica 2. Inmunomoduladores 3. Inmunoglobulina <ul style="list-style-type: none"> - Intravenosa - Subcutánea 4. Trasplante de células hematopoyéticas 5. Interferón-gamma

Tamaño de la muestra: El tamaño de la muestra correspondió al número de pacientes con diagnósticos de inmunodeficiencias primarias desde el año 2006 al año 2018, se llevó a cabo un muestreo por conveniencia ya que solo se incluyó a quienes cumplían con los criterios de inclusión. El listado de pacientes se obtuvo por medio registro de archivo clínico del INP, al buscar los diagnósticos correspondientes a IDP dentro de la clasificación del CIE 10.

D80.0 Hipogammaglobulinemia hereditaria
D80.1 Hipogammaglobulinemia no familiar
D80.6 Inmunodeficiencia, anticuerpos con hiperinmunoglobulinemia
D80.6 Inmunodeficiencia, anticuerpos con inmunoglobulinas casi normales
D80.7 Hipogammaglobulinemia transitoria infantil
D81.9 Inmunodeficiencia combinada
D81.8 Inmunodeficiencia combinada especificada NCOP
D81.9 Inmunodeficiencia combinada severa (IDCS)
D81.2 Inmunodeficiencia combinada severa con cifra baja o normal de linfocitos B
D81.0 Inmunodeficiencia combinada severa con disgenesia reticular
D81.1 Inmunodeficiencia combinada severa con linfocitopenia T y B
D82.8 Inmunodeficiencia con albinismo parcial
D80.9 Inmunodeficiencia con defectos de anticuerpos
D80.8 Inmunodeficiencia con defectos de anticuerpos de tipo especificado NCOP
D82.9 Inmunodeficiencia con defectos mayores
D82.8 Inmunodeficiencia con defectos especificados NCOP
D82.2 Inmunodeficiencia con enanismo micromélico (miembros cortos)
D80.5 Inmunodeficiencia con incremento de inmunoglobulina M (IgM)
D82.0 Inmunodeficiencia con trombocitopenia y eccema
D82.1 Síndrome de DiGeorge
D82.3 Inmunodeficiencia consecutiva a respuesta defectuosa hereditaria al virus Epstein-Barr

D82.4	Síndrome de hiperinmunoglobulina E (IgE)
D80.2	Inmunodeficiencia selectiva de inmunoglobulina A (IgA)
D80.3	Inmunodeficiencia selectiva de inmunoglobulina G (IgG) (subclases)
D80.4	Inmunodeficiencia selectiva de inmunoglobulina M (IgM)
D80.5	Inmunodeficiencia con incremento de Inmunoglobulina M (IgM)
D84.8	Inmunodeficiencia tipo especificado NCOP
D83.9	Inmunodeficiencia variable común
D83.0	Inmunodeficiencia variable con anomalía de número y función de linfocitos B
D83.2	Inmunodeficiencia variable con autoanticuerpos anti-B o anti-T
D83.1	Inmunodeficiencia variable con trastornos inmunorreguladores de linfocitos T
D83.8	Inmunodeficiencia variable tipo especificado NCOP
D84.1	Defectos en el sistema del complemento
D84.8	Otras inmunodeficiencias especificadas

Análisis estadístico: Con las variables del estudio que fueron seleccionadas, se creó una base de datos en el programa Excel la cual posteriormente se exportó al programa SPSS versión 21, en el cual se llevó a cabo el análisis según el tipo de variable. Se realizó un análisis de estadística descriptiva, y los resultados se presentan en tablas y gráficos.

6. RESULTADOS

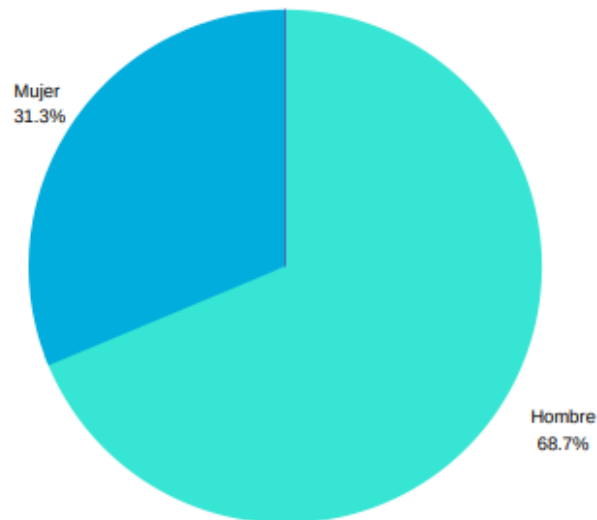
Para el presente estudio se realizó una búsqueda de pacientes diagnosticados con IDP en el Instituto Nacional de Pediatría desde el año 2006 al año 2018, se identificaron un total de 245 pacientes de los cuales se excluyeron 15 pacientes con diagnósticos que no correspondían a IDP al revisar su expediente clínico. Se concluyó con una muestra de 230 pacientes para el análisis estadístico tras la revisión de los expedientes clínicos. A continuación, se presentan las principales características demográficas y clínicas de los pacientes con IDP en el INP:

De los 230 pacientes, predomina el género masculino (158 pacientes, 68.7%) en comparación con el género femenino (72 pacientes, 31.3%), con una relación de 2.2:1.

Tabla 1. Distribución de 230 pacientes con diagnóstico de IDP en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2006 al año 2018 de acuerdo al género.

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Mujer	72	31.3
Hombre	158	68.7
Total	230	100

Gráfico 1. Distribución de 230 pacientes con diagnóstico de IDP en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2006 al año 2018, de acuerdo al género.



Se atendieron pacientes originarios de 26 de los 32 estados de la República Mexicana, de los cuales los que presentan una mayor frecuencia son: el Estado de México (62 pacientes, 27%), Ciudad de México (54 pacientes, 23.5%), y Morelos (13 pacientes, 5.7%).

Tabla 2. Distribución de 230 pacientes con diagnóstico de IDP en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2006 al año 2018, de acuerdo al Estado de la República de procedencia.

Estado de la República	Número de Pacientes	Porcentaje del total
Baja California Norte	2	0.9
Baja California Sur	2	0.9
Campeche	1	0.4
Chiapas	2	0.9
Chihuahua	1	0.4
CDMX	54	23.5
Guanajuato	9	3.9
Guerrero	6	2.6
Hidalgo	10	4.3
Jalisco	1	0.4
Estado de México	62	27.0
Michoacán	10	4.3
Morelos	13	5.7
Nuevo León	1	0.4
Oaxaca	12	5.2
Puebla	11	4.8
Querétaro	7	3.0
Quintana Roo	2	0.9
San Luis Potosí	4	1.7
Sinaloa	3	1.3
Tabasco	3	1.3
Tamaulipas	2	0.9
Tlaxcala	2	0.9
Veracruz	7	3.0
Yucatán	1	0.4
Zacatecas	2	0.9
Total	230	100

Del total de pacientes, la media de edad actual en meses es de 105.87 (8-9 años) con una desviación estándar de 64.26 meses y un rango entre 10 a los 288 meses. El grupo de edad atendido con mayor frecuencia está entre 73 a 120 meses (6 a 10 años) con un total de 45 pacientes (20%) en este grupo etario,

seguido por pacientes entre 121 a 144 meses (10 a 12 años), con 34 pacientes (14.78%) en este grupo etario.

Tabla 3. Distribución de 230 pacientes con diagnóstico de IDP en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2006 al año 2018, de acuerdo a su edad actual.

N	Válido	230
	Perdidos	0
Media		105.8739
Desviación estándar		64.26254
Curtosis		-.933
Error estándar de curtosis		.320
Rango		278.00

Edad (meses)	Número de Pacientes	Porcentaje del total
0 - 24	29	12.60
25 - 48	26	11.30
49 - 72	31	13.47
73 - 120	45	20.00
121 - 144	34	14.78
145 - 168	17	7.39
169 - 192	25	10.86
193 - 216	17	7.39
217 - 240	4	1.73
241 - 264	1	0.43
265 - 288	1	0.43
Total	230	100

La media de la edad al momento de referencia al Instituto Nacional de Pediatría fue de 44.9 meses (3.7 años) con una desviación estándar de 47.12 meses y un rango entre 1 a 204 meses. La mayoría de pacientes fueron referidos entre los 0 a 24 meses de edad (122 pacientes, 53.04%).

Tabla 4. Distribución de 230 pacientes con diagnóstico de IDP en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2006 al año 2018, de acuerdo a la edad de referencia al INP.

N	Válido	230
	Perdidos	0
Media		44.9087
Desviación estándar		47.12805
Curtosis		.792
Error estándar de curtosis		.320
Rango		203.00

Edad (meses)	Número de Pacientes	Porcentaje del total
0 - 24	122	53.04
25 - 48	22	9.56
49 - 72	31	13.47
73 - 120	39	16.95
121 - 144	4	1.73
145 - 168	6	2.60
169 - 192	5	2.17
193 - 216	1	0.43
Total	230	100

La media de la edad al inicio de los síntomas es de 19.3 meses con una desviación estándar de 31.58 meses y un rango entre 1 a 185 meses. La mayoría de pacientes con IDP (n=182, 79.13%) inician con manifestaciones clínicas en el primer año de vida, y el 93.04% en los primeros tres años de vida.

Tabla 5. Distribución de 230 pacientes con diagnóstico de IDP en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2006 al año 2018, de acuerdo a la edad de inicio de los síntomas.

N	Válido	230
	Perdidos	0
Media		19.3478
Desviación estándar		31.85819
Curtosis		9.327
Error estándar de curtosis		.320
Rango		184.00

Edad (meses)	Número de Pacientes	Porcentaje del total
0 - 24	182	79.13
25 - 48	23	10.00
49 - 72	9	3.91
73 - 120	10	4.34
121 - 144	2	0.86
145 - 168	2	0.86
169 - 192	2	0.86
Total	230	100

La media de la edad al momento del diagnóstico fue de 43.5 meses con una desviación estándar de 46.2 meses y un rango entre 1 a 208 meses. La mayoría de pacientes fue diagnosticada antes de los 24 meses de vida (n=118, 51.30 %).

Tabla 6. Distribución de 230 pacientes con diagnóstico de IDP en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2006 al año 2018, de acuerdo a su edad al momento del diagnóstico.

N	Válido	230
	Perdidos	0
Media		43.5391
Desviación estándar		46.20238
Curtosis		1.221
Error estándar de curtosis		.320
Rango		207.00

Edad (meses)	Número de Pacientes	Porcentaje del total
0 - 24	118	51.30
25 – 48	34	14.78
49 – 72	27	11.73
73 – 120	35	15.21
121 – 144	6	2.60
145 – 168	3	1.30
169 – 192	5	2.17
193 – 216	2	0.86
Total	230	100

La media de retraso en el diagnóstico desde el inicio de los síntomas fue de 24.6 meses con una desviación estándar de 30.5 meses y un rango entre los 0 a 167 meses de vida. Siendo menor para las deficiencias combinadas de células T y B con una media de 8.5 meses y más largo para la deficiencia predominantemente de anticuerpos que es de 40 meses.

Tabla 7. Distribución de 230 pacientes con diagnóstico de IDP en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2006 al año 2018, de acuerdo al tiempo de retraso (meses) en el diagnóstico.

N	Válido	230
	Perdidos	0
Media		24.6391
Desviación estándar		30.55992
Curtosis		3.460
Error estándar de curtosis		.320
Rango		167.00

Edad (meses)	Número de Pacientes	Porcentaje del total
0 - 24	150	65.20
25 - 48	37	16.08
49 - 72	22	9.56
73 - 120	17	7.39
121 - 144	2	0.86
145 - 168	2	0.86
Total	230	100

Tabla 8. Distribución de 230 pacientes con diagnóstico de IDP en el Instituto Nacional de Pediatría desde al año 2006 al año 2018, de acuerdo al tipo de IDP y al tiempo de retraso (meses) en el diagnóstico.

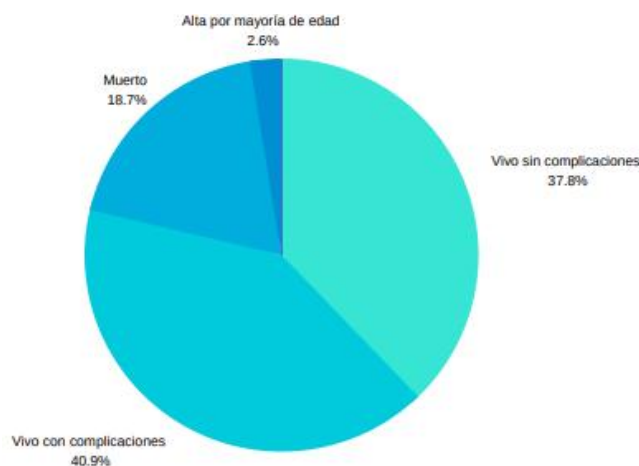
Grupo de IDP	Retraso en el diagnóstico(media en meses)
Combinadas de células T y B	8.5
Predominante de anticuerpos	40
Síndromes bien definidos	20
Disregulación inmune	44
Defectos de los fagocitos	17.5
Defectos inmunidad innata	20.5
Desórdenes autoinflamatorios	1

De los 230 pacientes, al momento de esta revisión están vivos sin complicaciones 87 pacientes (37.8%), vivos con complicaciones 94 pacientes (40.9%), 43 pacientes (18.7%) han fallecido, y 6 pacientes (2.6%) han sido dados de alta por mayoría de edad.

Tabla 9. Distribución de 230 pacientes con diagnóstico de IDP en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2006 al año 2018, de acuerdo a su estado clínico actual.

Estado actual	Número de Pacientes	Porcentaje del total
Vivo sin complicaciones	87	37.8
Vivo con complicaciones	94	40.9
Fallecido	43	18.7
Alta por mayoría de edad	6	2.6
Total	230	100

Gráfico 2. Distribución de 230 pacientes con diagnóstico de IDP en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2006 al año 2018, de acuerdo a su estado clínico actual.



De los pacientes que han fallecido, la media de edad al momento de la muerte fue 9.7 meses. El grupo etario con mayor mortalidad fue el de los menores a 24 meses (n= 21, 48.83%).

Tabla 10. Distribución de 230 pacientes con diagnóstico de IDP en el Instituto Nacional de Pediatría desde el año 2006 al año 2018, de acuerdo al grupo de IDP y estado clínico actual.

Grupo de IDP	Vivo sin complicaciones	Vivo con complicaciones	Fallecido	Alta por mayoría de edad	Total
Combinadas de células T y B	12	11	21	0	44
Predominante de anticuerpos	44	29	1	4	78
Síndromes bien definidos	8	19	10	0	37
Disregulación inmune	4	3	0	0	7
Defectos de los fagocitos	14	25	11	0	50
Defectos inmunidad innata	4	7	0	2	13
Desórdenes autoinflamatorios	1	0	0	0	1
Total	87	94	43	6	230

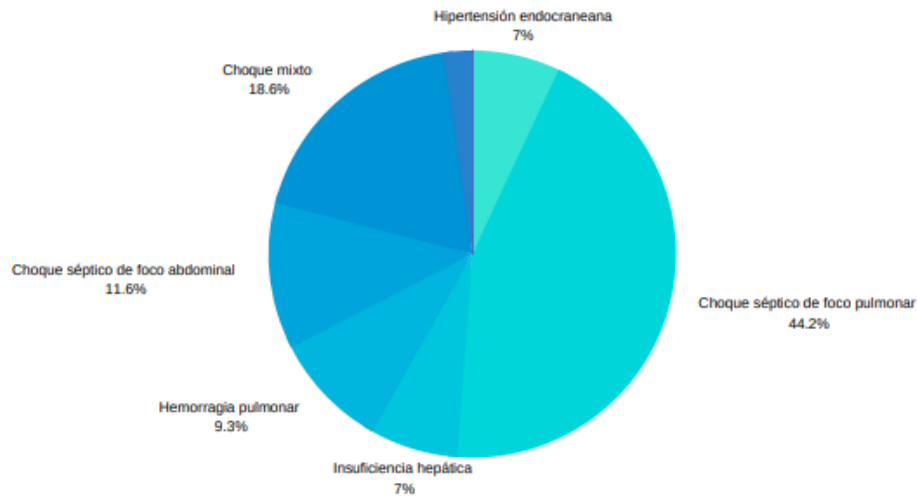
Tabla 11. Distribución de 43 pacientes fallecidos con diagnóstico de IDP en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2006 al año 2018, de acuerdo a edad de fallecimiento.

N	Válido	230
	Perdidos	0
Media		9.7652
Desviación estándar		30.35692
Curtosis		15.753
Error estándar de curtosis		.320
Rango		185.00

Edad (meses)	Número de pacientes	Porcentaje del total
0 - 24	21	48.83
25 - 48	8	18.60
49 - 72	2	4.65
73 - 120	5	11.62
121 - 144	3	7.14
145 - 168	3	7.14
169 - 192	1	2.38
Total	43	100

La principales causas de mortalidad fueron el choque séptico de pulmonar (n= 19, % 44.2%), seguido por el choque mixto (hemorrágico y séptico) (n= 8, 18.60 %).

Gráfico 3. Distribución de 43 pacientes fallecidos con diagnóstico de IDP en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2006 al año 2018, de acuerdo a causa de mortalidad.



La edad de fallecimiento varía según el tipo de inmunodeficiencia primaria, se encontró que la menor media de edad fallecimiento fue para el Síndrome de DiGeorge con 16 meses y para la inmunodeficiencia combinada severa la que fue de 25 meses. La mayor tasa de mortalidad fue para la inmunodeficiencia combinada severa (n=21, %51.21%), síndrome de hiper IgE (n=3, 21.42%) y enfermedad granulomatosa crónica (n=5, 20.83%).

Tabla 12. Distribución de 43 pacientes fallecidos con diagnóstico de IDP en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2006 al año 2018, de acuerdo a tipo de IDP, edad media de fallecimiento y porcentaje en relación al total de pacientes con la IDP diagnosticada.

Inmunodeficiencia primaria	Edad media de fallecimiento (meses)	Número de pacientes fallecidos	Porcentaje de total
Enfermedad granulomatosa crónica	109	5 / 27	20.83%
Síndrome ataxia telangiectasia	72	2 / 8	25%
Inmunodeficiencia combinada severa	25	21 / 41	51.21 %
Síndrome de Hiper IgE	101	3 / 14	21.42%
Síndrome de Hiper IgM	165	1 / 9	11.11 %
Síndrome de Di George	16	1 / 3	33.33 %
Síndrome de Wiskott Aldrich	62.8	6 / 21	28.57%
Deficit de adhesión leucocitaria	23.5	2 / 4	50%
Síndrome de Chediak Higashi	47	1 / 3	33.33%

Las manifestaciones clínicas más comunes que se presentaron previo al diagnóstico fueron las manifestaciones infecciosas (n=183, 79.6%), las mismas que podían estar asociadas a manifestaciones autoinmunes (n=20, 8.7%) y alergias (n=19, 8.3%). Las manifestaciones oncológicas (n=2, 0.9%) que se encontraron fueron linfoma de Hodgkin y linfoma difuso de células grandes B.

Posterior al diagnóstico e inicio de tratamiento, no se encontró variación en las manifestaciones clínicas principales en el 89,1% de los pacientes. Se reportó un caso de leucemia linfoblástica aguda posterior al diagnóstico en un paciente con agammaglobulinemia ligada al X.

Tabla 13. Distribución de 230 pacientes con diagnóstico de IDP en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2006 al año 2018, de acuerdo a las manifestaciones clínicas que presentaron previo al diagnóstico.

Manifestaciones clínicas	Número de pacientes	Porcentaje del total
Infecciones	183	79.6
Alergias	1	0.4
Infecciones + Autoinmunes	20	8.7
Infecciones + Alergias	19	8.3
Infecciones + Cáncer	2	0.9
Infecciones + Inflamación	1	0.4
Infecciones + Autoinmunes + Alergias	4	1.7
Total	230	100

Tabla 14. Distribución de 230 pacientes con diagnóstico de IDP en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2006 al año 2018, de acuerdo a variación de las manifestaciones clínicas posterior al diagnóstico.

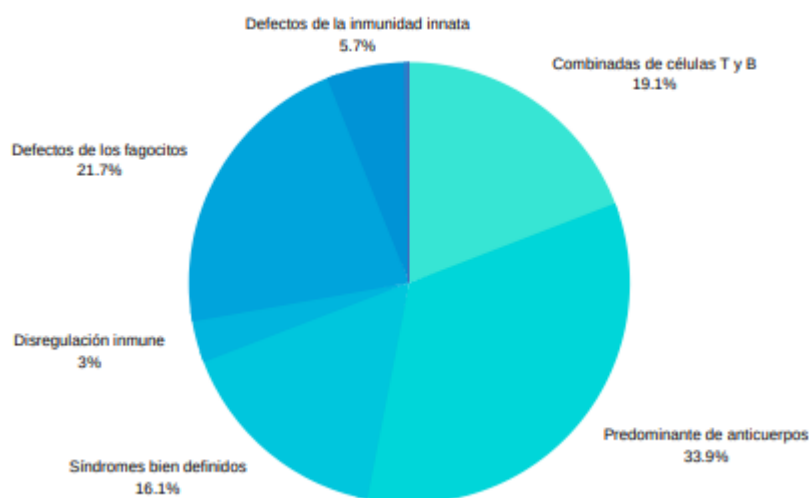
Manifestaciones clínicas posterior al diagnóstico	Número de pacientes	Porcentaje del total
Sin variación	205	89.1
Con variación	25	10.9
Total	230	100

Los principales grupos de IDP que se identificaron son: inmunodeficiencia predominante de anticuerpos (n= 78, 33%), inmunodeficiencia por defecto en el número y/o función de los fagocitos (n=50, 21.7%), inmunodeficiencias combinadas de células T y B (n= 44, 19.1%) y síndromes bien definidos (n=31, 16.1%).

Tabla 15. Distribución de 230 pacientes con diagnóstico de IDP en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2006 al año 2018, de acuerdo al grupo de IDP diagnosticada.

Grupo de IDP	Número de pacientes	Porcentaje del total
Combinadas de células T y B	44	19.13
Predominante de anticuerpos	78	33.91
Síndromes bien definidos	37	16.08
Disregulación inmune	7	3.04
Defectos de los fagocitos	50	21.73
Defectos inmunidad innata	13	5.65
Deficiencias del complemento	0	0
Desórdenes autoinflamatorios	1	0.43
Fenocopias de IDP	0	0
Total	230	100

Gráfico 4. Distribución de 230 pacientes con diagnóstico de IDP en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2006 al año 2018, de acuerdo al grupo de IDP diagnosticada.



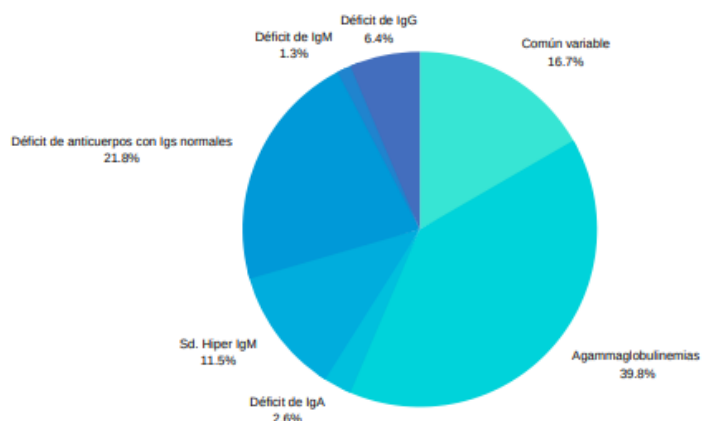
De los 44 paciente con diagnóstico de Inmunodeficiencia combinada de células T y B fueron graves (n=41, 93,2%) y no graves (n=3, 6.8%).

Dentro del grupo de inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos, los tipos más frecuentes fueron: la agammaglobulinemia (ligada a X, autosómicas recesivas) (n=31, 39.8%), la deficiencia de anticuerpos con inmunoglobulinas normales (n=17, 21.8%), y la inmunodeficiencia común variable (n=13, 16.7%).

Tabla 16. Distribución de 78 pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencia predominante de anticuerpos en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2006 al año 2018, de acuerdo al tipo de IDP diagnosticada.

Predominante de anticuerpos	Número de pacientes	Porcentaje del total
Común variable	13	16.66
Agammaglobulinemias	31	39.74
Déficit de IgA	2	2.56
Síndrome de Hiper IgM	9	11.53
Déficit de anticuerpos con Igs normales	17	21.79
Deficiencia de IgM	1	1.28
Deficiencia de IgG	5	6.41
Total	78	100

Gráfico 5. Distribución de 78 pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencia predominante de anticuerpos en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2006 al año 2018.

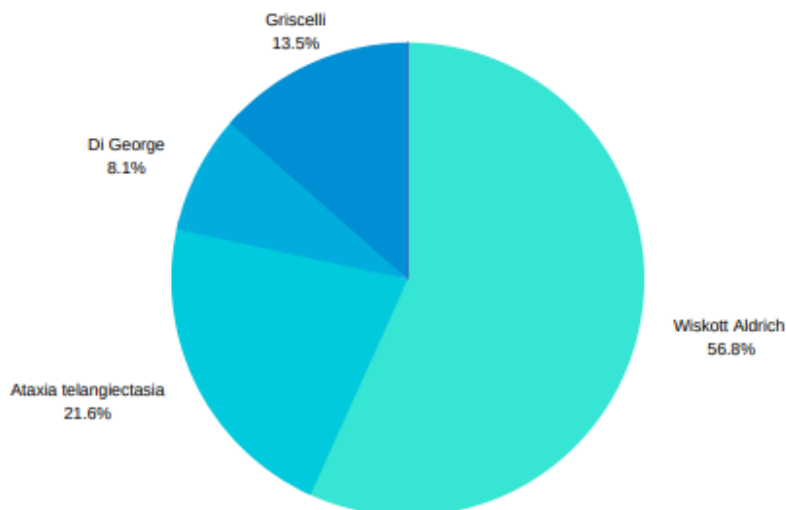


Del grupo de Inmunodeficiencias con síndromes bien definidos los más comunes fueron el Síndrome de Wiskott Aldrich (n=21, 56.75%), el Síndrome de ataxia telangiectasia (n=8, 21.62%) y el Síndrome de Griscelli (n=5, 13.5%).

Tabla 17. Distribución de 37 pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencia con síndromes bien definidos en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2006 al año 2018, de acuerdo al tipo de IDP diagnosticada.

Síndromes bien definidos	Número de pacientes	Porcentaje del total
Síndrome de Wiskott Aldrich	21	56.75
Síndrome ataxia telangiectasia	8	21.62
Síndrome de Di George	3	8.10
Síndrome de Griscelli	5	13.51
Total	37	100

Gráfico 6. Distribución de 37 pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencia con síndromes bien definidos en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2006 al año 2018, de acuerdo al tipo de IDP diagnosticada.

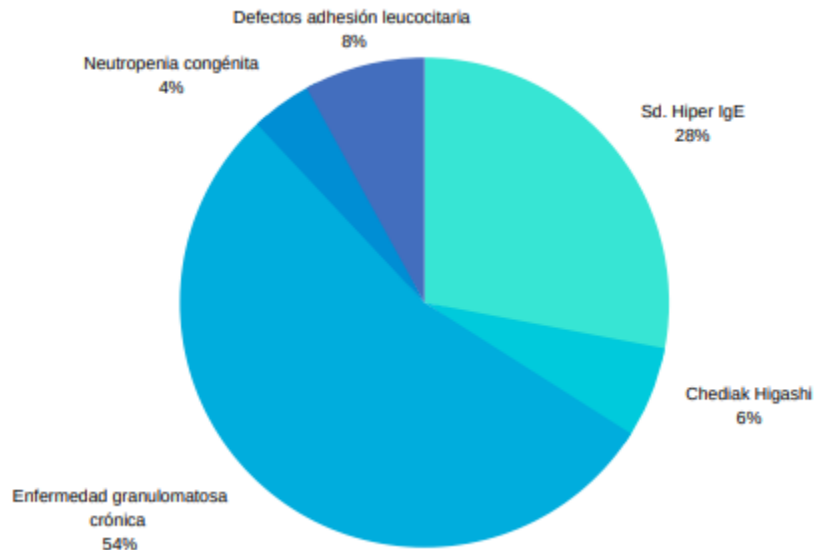


Del grupo de Inmunodeficiencia por defecto en número y/o función de los fagocitos los tipos de IDP más comunes fueron: la enfermedad granulomatosa crónica (n=21, 54%), el síndrome de hiper IgE (n=14, 28%), los defectos en la adhesión leucocitaria (n=4, 8%) y el Síndrome de Chediak-Higashi (n=3, 6%).

Tabla 18. Distribución de 50 pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencia con defecto en número y/o función en los fagocitos en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2006 al año 2018, de acuerdo al tipo de IDP diagnosticada.

Defecto de los fagocitos	Número de pacientes	Porcentaje del total
Síndrome de Hiper IgE	14	28
Síndrome de Chediak Higashi	3	6
Enfermedad granulomatosa crónica	27	54
Neutropenia congénita	2	4
Defectos de adhesión leucocitaria	4	8
Total	50	100

Gráfico 7. Distribución de 50 pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencia con defecto en número y/o función en los fagocitos en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2006 al año 2018, de acuerdo al tipo de IDP diagnosticada.

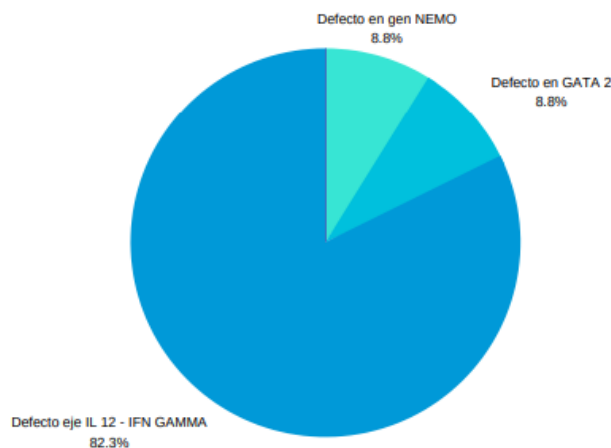


Del grupo de Inmunodeficiencia por defecto en la inmunidad innata el tipo de IDP más común fue el defecto en el eje IL-12 / IFN-gamma (n=11, 82.3%). Se registró un paciente con displasia ectodérmica hipohidrótica asociada con inmunodeficiencia, por defecto en el gen *NEMO* (n=1, 8.8%), y uno con probable defecto en el gen *GATA2* (n=1, 8.8%).

Tabla 19. Distribución de 13 pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencia por defecto en la inmunidad innata en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2006 al año 2018, de acuerdo al tipo de IDP diagnosticada.

Defectos de la inmunidad innata	Número de pacientes	Porcentaje del total
Defecto en gen <i>NEMO</i>	1	8.8
Defecto en <i>GATA 2</i>	1	8.8
Defecto eje IL- 12 / IFN GAMMA	11	82.3
Total	13	100

Gráfico 8. Distribución de 13 pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencia por defecto en la inmunidad innata en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2006 al año 2018, de acuerdo al tipo de IDP diagnosticada.



De los 230 pacientes con diagnóstico de IDP, de acuerdo a los datos reportados en el expediente clínico se le confirmó diagnóstico genético a 41 (17.82%) y no se le confirmó diagnóstico genético a 189 (82.17%). Sin embargo, en la mayoría de los casos no se especifica la técnica de secuenciación utilizada ni se indica el resultado del mismo en forma detallada.

Tabla 20. Distribución de 230 pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencia primaria en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2006 al año 2018, de acuerdo al diagnóstico genético confirmado.

Diagnóstico genético confirmado	Número de pacientes	Porcentaje del total
Si	41	17.82
No	189	82.17
Total	230	100

Las opciones de tratamiento que se les brinda a estos pacientes depende del tipo de IDP que padecen, entre los tratamientos administrados más frecuentemente tenemos la gammaglobulina (n=188, 78.26%), la profilaxis antibiótica (n=173, 75,2%), trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (n=42, 18.26%), los inmuno-moduladores (n=33, 14.34%) e interferón gamma (n=21, % 9.13%).

Tabla 21. Distribución de 230 pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencia primaria en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2012 al año 2018, de acuerdo al tratamiento recibido.

Tratamiento	Número de pacientes	Total de pacientes	Porcentaje del total
Profilaxis antibiótica	173	230	75.2%
Inmunomoduladores	33	230	14.34%
Gammaglobulina	188	230	78.26%
TCPH	42	230	18.26%
IFN-gamma	21	230	9.13 %

Tabla 22. Distribución de 230 pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencia primaria en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2012 al año 2018, de acuerdo al tipo de IDP y tratamiento recibido.

Grupo de IDP	Profilaxis antibiótica	Inmunomoduladores	GAMMA	TCPH	IFN-gamma
Combinadas de células T y B	37	7	41	19	0
Predominante de anticuerpos	46	4	77	3	1
Síndromes bien definidos	33	14	36	9	0
Disregulación inmune	4	3	4	0	0
Defectos de los fagocitos	42	3	26	11	13
Defectos inmunidad innata	11	2	3	0	7
Desórdenes autoinflamatorios	0	0	1	0	0
Total	173	33	188	42	21

7. DISCUSIÓN

Se identificaron 230 pacientes diagnosticados con IDP los cuales incluyen pacientes con nuevo diagnóstico o en seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría desde el año 2006 al año 2018. Del total de pacientes reportados existe mayor prevalencia en hombres (n=158, 68.7%) que en mujeres (n=72, 31.3%), dato que concuerda con el reporte mundial de la Fundación Jeffrey Modell del año 2014 en el cual de los 138.847 pacientes identificados el 57% fueron hombres y el 43% mujeres. (3) De igual manera concuerda con el registro de las características y manifestaciones clínicas de pacientes con IDP en el Instituto Nacional de Pediatría publicado en el año 2015 en el cual hasta ese entonces se reportaron 161 pacientes con IDP de los cuales hombres fueron el 86% y las mujeres el 14% (13). La mayor prevalencia en el sexo masculino puede explicarse dado que varios de los genes causantes de las IDP más frecuentes están localizados en el cromosoma X, y por ende estas enfermedades presentan un patrón de herencia familiar ligado a X, en el que los varones son afectados (50% de riesgo) y las mujeres pueden ser portadoras (50% de riesgo).

El INP es una unidad de salud de referencia a nivel nacional, en el presente estudio encontramos pacientes con diagnóstico de IDP procedentes de 26 de los 32 estados de la República, con predominio de los estados del centro del país entre ellos el Estado de México (27%), CDMX (23.5%) y Morelos (5.7%), Estados que geográficamente están cerca del INP y además forman parte de la población de cobertura del mismo. Llama la atención que algunos estados han referido muy pocos pacientes o ningún paciente a nuestra Institución durante el tiempo de

estudio lo cual puede estar asociado a que son referidos a centros de tercer nivel de otros estados, o que son enfermedades no diagnosticadas ya sea por falta de personal calificado o métodos de diagnóstico en esas entidades.

El principal grupo de IDP fueron los defectos predominantemente de anticuerpos (n=78, 33.91%), seguido por el defecto de fagocitos (n=50, 21.73), las inmunodeficiencias combinadas de células T y B (n =44, 19.13%), y el grupo de síndromes bien definidos (n=31, 16.08%). Estos datos concuerdan con el reporte mundial de la Fundación Jeffrey Modell en el 2014 en el cual los principales grupos fueron el de defectos de los anticuerpos (48.6%), los síndromes bien definidos (14.2%) y el defecto de los fagocitos (6.5%). (3) De igual manera concuerda con los registros reportados en otras regiones del mundo como: Grecia, Irán, Qatar y Latinoamérica (2, 4, 6, 8).

Se considera que a nivel mundial la IDP más común es la deficiencia selectiva de IgA con una incidencia de hasta 1 por cada 300 a 400 nacido vivos, sin embargo en nuestro estudio únicamente se identificaron dos casos. Esto se debe a que la mayoría de reportes de defecto de IgA derivan de estudios realizados a donadores de bancos de sangre, lo que ha aumentado su frecuencia sin que necesariamente sean sintomáticos; además otra causas es que la deficiencia de IgA habitualmente no es grave y puede pasar desapercibida en niñas y niños con infecciones de repetición que mejoran con la edad (22).

En México, en el año 2000 se publicó el reporte de pacientes con IDP atendidos en el INP en el cual las principales IDP fueron el síndrome de ataxia telangiectasia

(24.5%), la agammaglobulinemia ligada al X (11.1%) y la común variable (8.7%).

(2) En el año 2015 se publicó otro registro de pacientes con IDP de igual forma atendidos en el INP en el cual las IDP más comunes fueron el defecto predominante de anticuerpos (30%) y el defecto de los fagocitos (27%). (13) Como vemos los dos reportes mencionados determinan que tanto el defecto predominante de anticuerpos, los síndromes bien definidos y el defecto de los fagocitos fueron los más comunes concordando con los resultados de nuestro estudio en el cual estos grupos aunque con prevalencias diferentes siguen siendo los más comunes.

Se determinó que la media de la edad al inicio de los síntomas fue de 19.3 meses y la media de la edad de referencia al INP fue de 44.9 meses. Derivado de estos datos, podemos ver que el espectro de manifestaciones y los rangos de edad de aparición son muy variables y no todas se presentan en los primeros meses de vida lo que puede llevar al retraso en el diagnóstico de las mismas que en nuestro estudio se determinó en 24.6 meses, tiempo que sin tratamiento oportuno puede repercutir negativamente en los pacientes con aumento de las morbilidades y complicaciones. Otro determinante en el retraso del diagnóstico de estas enfermedades es la falta de conocimiento sobre las mismas en el personal de salud de primer contacto, por lo que con el objetivo de disminuir el tiempo de retraso en el diagnóstico se debería implementar la impartición de seminarios de educación continua para dar a conocer las características clínicas y la importancia del inicio de tratamiento.

Debemos tener en cuenta que el espectro de manifestaciones es amplio y pueden debutar con infecciones, autoinmunidad, inflamación, cáncer. En nuestro estudio se determinó que las principales manifestaciones clínicas que se presentaron previo al diagnóstico son las manifestaciones infecciosas, mismas que se presentaron solas en el 79.6% de los casos, y se presentaron asociadas a otras manifestaciones como alergias en un 0.45 %, autoinmunes en un 8.7%, cáncer en un 0.9% e inflamación en el 0.4%. Datos que concuerdan con los reportes de otras regiones del mundo como Irán, Qatar, Malasia. (4, 6, 9).

De los 230 pacientes al momento están vivos sin complicaciones 87, vivos con complicaciones 94, muertos 43, y dados de alta del hospital por mayoría de edad 6. Las principales causas de mortalidad fueron las causas infecciosas entre ellas choque séptico de foco pulmonar (44.18%) y el choque hemorrágico más séptico (18.60%). Como vemos tanto las manifestaciones clínicas como las causas de defunción de estos pacientes son las infecciones que en el lapso de tiempo son ya complicadas, lo que nos indica la importancia de un diagnóstico y el inicio de un tratamiento el mismo que si es oportuno puede llevar a la curación total o disminución de las morbilidades con mejoría de la calidad de vida.

Con el actual reporte tenemos un panorama general de las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de IDP en el INP, esperamos que este sirva como punto de partida para un reporte prospectivo de casos nuevos que se lleguen a diagnosticar. De igual manera esperamos que este reporte llegue al personal de salud del primer nivel de atención, para que los pacientes con sospecha de IDP sean referidos a un centro de tercer nivel donde se realice el

diagnóstico y se inicie el tratamiento de forma oportuna mejorando el pronóstico de estos pacientes.

8. CONCLUSIONES

1. El grupo de inmunodeficiencias más común fue el predominante de anticuerpos.
2. Existe mayor prevalencia de IDP en el sexo masculino con una relación hombre a mujer 2.2:1.
3. La media de la edad al diagnóstico fue de 43.5 meses y la media en el retraso en el diagnóstico fue de 24.6 meses.
4. Las manifestaciones infecciosas son las principales manifestaciones clínicas previas al diagnóstico y la principal causa de mortalidad.
5. Las principales opciones de tratamiento utilizadas por orden de frecuencia son: la administración de gammaglobulina, la profilaxis antibiótica y el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. García Martínez JM, Santos-Díez L, Dopazo L. Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. Asociación española de pediatría. *Protoc diagn ter pediatr*. 2013;1:81-92
2. Coria Ramírez E, et al. Panorama epidemiológico de las inmunodeficiencias primarias en México. 2010. *Revista Alergia México* 2010; 57 (5): 159 - 163
3. Modell, V. et al. Global overview of primary immunodeficiencies: a report from Jeffrey Modell Centers worldwide focused on diagnosis, treatment, and discovery. *Immunol Res*, DOI 10.1007/s12026-014-8498-z. New York 2014
4. Michos, A. et al. Primary Immunodeficiency Diseases: A 30-year Patient Registry from the Referral Center for Primary Immunodeficiencies in Greece. *J Clin Immunol* DOI 10.1007/s10875-014-0066-8. Springer Science+Business Media New York 2014
5. Srdjan, P. et al. Severe Combined Immunodeficiency in Serbia and Montenegro Between Years 1986 and 2010: A Single-Center Experience. *J Clin Immunol* DOI 10.1007/s10875-014-9991-9. Springer Science+Business Media New York 2014
6. Aghamohammadi, A. et al. Primary Immunodeficiency Disorders in Iran: Update and New Insights from the Third Report of the National Registry. *J Clin Immunol* (2014) 34:478–490. DOI 10.1007/s10875-014-0001-z. Springer Science+Business Media New York 2014

7. I. M Noh, B A Nasururddin. Patrón clínico - epidemiológico de las inmunodeficiencias primarias en Malasia 1987 - 2006: Una revisión de 20 años en 4 hospitales de Malasia. *The Pediatric Infectious Disease Journal* • Volume 32, Number 10, October 2013
8. Mohammad, S. et all. Primary Immunodeficiency Diseases in Children: 15 Year Experience in a Tertiary Care Medical Center in Qatar. *J Clin Immunol* (2013) 33:317–324. DOI 10.1007/s10875-012-9812-y. Springer Science+Business Media New York 2012.
9. Lokamn, M. et all. Clinical-Epidemiological Pattern of Primary Immunodeficiencies in Malaysia 1987-2006 : A 20 year experience in Four Malaysian Hospitals. *Med J Malaysia* Vol 68 No 1 February 2013.
10. Leiva L, et all. Inmunodeficiencias primarias en Latino América: Segundo reporte del registro de la Sociedad Latino Americana para inmunodeficiencias primarias. USA 2006. *Journal of Clinical Immunology, Vol. 27, No. 1, January 2007 (C 2006)*
11. Mendoza, D. et all. Diagnóstico situacional de las inmunodeficiencias primarias: aproximación preliminar. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*.
12. Guani Guerra E, et all. Inmunodeficiencias primarias y sus referencias en hospitales de alta especialidad en el estado de Guanajuato, Mexico. Mexico 2013. Hindawi Publishing Corporation. *BioMed Research International*. Volume 2013, Article ID 187254, 6 pages
13. Lugo, S. et all. Análisis de las características clínicas, manifestaciones no infecciosas y supervivencia de 161 niños con Inmunodeficiencias

primarias en México: Una experiencia única en el centro durante dos décadas. *J Clin Immunol*, DOI 10.1007/s10875-015-0226-5

14. García Cruz M, et all. Registro de inmunodeficiencias primarias en pacientes mexicanos en una institución de tercer nivel experiencia de 30 años. Mexico, *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas Volumen 11*, Número 2- Mayo - Agosto 2002, páginas 48 – 66
15. Jeffrey Modell Foundation Medical Advisory Board, 2016: info4pi.org
16. Fleisher, T. et all. Application of Flow Cytometry in the Evaluation of Primary Immunodeficiencies. *Indian JPediatr.*2016May;83(5):444–449.doi:10.1007/s12098-015-2011-0.
17. Abraham RS, Aubert G. 2016. Flow cytometry, a versatile tool for diagnosis and monitoring of primary immunodeficiencies. *Clin Vaccine Immunol* 23:254 –271. doi:10.1128/CVI.00001-16.
18. Picard, C. Fischer, A. Contribución de la secuenciación de DNA de alto rendimiento al estudio de las inmunodeficiencias primarias. *Eur. J. Immunol.* 2014. 44: 2854–2861
19. Muriel-Vizcaíno R, Treviño-Garza G, Murata C, Staines-Boone T, Yamazaki-Nakashimana MA, Espinosa-Padilla SE, Espinosa-Rosales F. Calidad de vida de los pacientes con inmunodeficiencias primarias de anticuerpos. *Acta Pediatr Mex* 2016; 37(1): 17-25.
20. Salazar HP. Características clínicas y complicaciones en pacientes pediátricos con inmunodeficiencia primaria según tipo de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas del Instituto Nacional de

Pediatría en el período de 1998 a 2016. México: Instituto Nacional de Pediatría; 2017. 101 p.

21. Hladun, R. et all. Análisis de la supervivencia de los niños con inmunodeficiencias primarias que han recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos en España. Anales de Pediatría. 2015; 82:62–67
22. De Oliveira-Serra FA, Mosca T, Santos de Menezes MC, Carvalho-Neves Forte W. Manifestaciones clínicas de la deficiencia de IgA. Rev. Alerg Mex. 2017; 64(1): 34-39.

10. ANEXOS

Cronograma de actividades

Actividades	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	Mayo	Junio	Julio
Búsqueda bibliográfica	x	X							
MARCO TEORICO Antecedentes Planteamiento del Problema			x						
Justificación, Objetivos (General y Específicos)				x					
Material y métodos					X				
Plan de análisis						X			
Recolección de la información							X		
Procesamiento de la información								X	
Análisis de la información								X	X
Redacción de la Tesis									X
Presentación de tesis									X