



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUITIERREZ”**

**TITULO
DIAGNOSTICO DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS Y SECUNDARIAS DE
ACUERDO A INMUNOFENOTIPIFICACION DE LEUCOCITOS**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN
ESPECIALIDAD EN ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA**

**PRESENTA:
DR. JUAN JOSE REYES AGUILAR**

**INVESTIGADOR PRINCIPAL
DRA. DIANA ANDREA HERRERA SANCHEZ**

**CO-AUTOR
DRA. PATRICIA MARIA OFARRIL ROMANILLOS**

CIUDAD DE MEXICO, FEBRERO 2022



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.

DIAGNOSTICO DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS Y SECUNDARIAS DE
ACUERDO A INMUNOFENOTIPIFICACION DE LEUCOCITOS
R-2020-3601-243



DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE SUBDIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DRA. DIANA ANDREA HERRERA SANCHEZ
PROFESOR TITULAR DEL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA

DRA. DIANA ANDREA HERRERA SANCHEZ
ASESORA DE TESIS
MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA

DRA. PATRICIA MARIA O'FARRILL ROMANILLOS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA

ACTA DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACION CON DICTAMEN DE APROBADO ESCANEADO.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Jueves, 27 de agosto de 2020

Dra. Nora Hilda Segura Méndez

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **DIAGNÓSTICO DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS Y SECUNDARIAS DE ACUERDO CON INMUNOFENOTIPIFICACIÓN DE LEUCOCITOS**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2020-3601-243

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Emilio Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

[Imprimir](#)

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, mi apoyo más grande desde siempre; a mi madre mi mayor ejemplo en esfuerzo y perseverancia; a mi padre por sus consejos, su templanza y su dedicación; a mis hermanos por su apoyo incondicional a pesar de las adversidades

A todo el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del CMN SXXI, por los maestros que este ofrece, quienes de manera incondicional y extrema vocación nos otorgan su tiempo, paciente y esfuerzo para contribuir en mi enseñanza.

A la Dra. Nora Hilda Segura Mendez, maestra con quien tuvo poco tiempo por compartir, pero lo suficiente llenarme de las enseñanzas necesarias, académicas y personales.

DATOS DEL ALUMNO	
Nombre:	REYES AGUILAR JUAN JOSÉ
Teléfono:	449 273 2121
Universidad:	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
Facultad:	Facultad de Medicina
Especialidad:	Alergia e Inmunología Clínica
Número de cuenta:	520234165
Correo electrónico:	dr.jjreyes@gmail.com
DATOS DE LOS TUTORES	
TUTOR PRINCIPAL:	DRA. DIANA ANDREA HERRERA SANCHEZ Especialista en Alergia e Inmunología Clínica Encargada del servicio de Alergia e Inmunología Clínica. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Teléfono (55)56 27 69 00 extensión 21230, e-mail: dianaaherrera@outlook.com
CO-AUTOR:	DRA. PATRICIA MARIA O´FARRILL ROMANILLOS Especialista en Alergia e Inmunología Clínica Médico Adscrito al servicio de Alergia e Inmunología Clínica. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Teléfono (55)56 27 69 00 extensión 21230, e-mail: patyfritzenwalden@hotmail.com
DATOS DE LA TESIS	
TITULO	DIAGNOSTICO DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS Y SECUNDARIAS DE ACUERDO A INMUNOFENOTIPIFICACION DE LEUCOCITOS
No. PAGINAS	50
AÑO	2022
NUMERO DE REGISTRO.	R-2020-3601-243

INDICE

APARTADO		PÁGINA
Resumen		8
Marco Teórico		9
Planteamiento del problema		19
Pregunta de investigación		19
Justificación		19
Objetivo general		19
Objetivos específicos		20
Material y métodos		
	Diseño del estudio	20
	Lugar donde se desarrolló	20
	Universo de trabajo	20
	Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	21
	Descripción general del estudio	21
	Aspectos estadísticos (incluido el tamaño de muestra)	21
	Variables	22
Aspectos éticos		26
Recursos, financiamiento y factibilidad		29
Resultados		30
Discusión		33
Conclusión		35
Diagramas y Tablas		36
Referencias bibliográficas		43
Anexos		
	Hoja de recolección de datos	46
	Consentimiento informado	47

ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRONIMOS

Siglas	Significado
IDP	Inmunodeficiencia Primaria
IDS	Inmunodeficiencia Secundaria
IDCV	Inmunodeficiencia Comun Variable
IDCNS	Inmunodeficiencia Combinada no Severa
IL-12	Interleucina 12
INF-G	Interferón gama
NK	Natural Killer
cel	Células
mm3	Milímetro cúbico
IG	Inmunoglobulina
IGIV	Inmunoglobulina G Intravenosa
IUIS	International Union of Immunological Societies
LASID	Latin American Society of Primary Immunodeficiency
ADA	Adenosin diaminasa
XLA	Agammaglobulinemia ligada al X
LLC	Leucemia Linfocítica Crónica
DHR	2,3 Dihidrorodamina
NBT	Nitroazul de tetrazoilo

RESUMEN

DIAGNÓSTICO DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS Y SECUNDARIAS

Introducción

Las inmunodeficiencias son defectos de la inmunidad innata o adaptativa y pueden ser primarias o congénitas o secundarias. Las inmunodeficiencias Primarias (IDPs) más frecuentes son por defectos predominantemente de anticuerpos (por ejemplo, deficiencia selectiva de IgA, inmunodeficiencia común variable, agammaglobulinemia ligada al X). Las inmunodeficiencias secundarias (IDSs), se presentan en un sistema inmune intrínsecamente normal, pero asociadas a factores adquiridos como enfermedades hematológicas, fármacos, infecciones u otros estados comórbidos como desnutrición, cirrosis hepática, diabetes mellitus o enfermedades asociadas a pérdidas de proteínas, que ocasionan principalmente hipogammaglobulinemia adquirida. La presentación más común en ambas inmunodeficiencias es infecciones recurrentes, pero en el caso de las primarias pueden asociarse a autoinmunidad y mayor incidencia de neoplasias. El diagnóstico de ambas entidades es importante para tratarlas de forma oportuna y disminuir su morbimortalidad.

Métodos: se realizó un estudio transversal, descriptivo y observacional en pacientes con sospecha diagnóstica de IDPs e IDSs del servicio de Alergia e Inmunología Clínica, en el periodo comprendido del 1º de Octubre del 2020 al 1º Octubre del 2021 a quienes se les realizó una historia clínica de detallada y previo consentimiento informado una muestra de sangre periférica para cuantificación de subpoblaciones de linfocitos T, B, NK y respuesta a antígenos T independiente (respuesta a Ag polisacáridos).

Resultados: De los 45 pacientes estudiados 44% mujeres, 55% hombres rango edad 0-84 años (media 40.36); 18 fueron confirmados con IDP, 55% hombres y 44% mujeres, mediana de edad 29.61 años. De ellos, 5 con diagnóstico de IDCV, 2 IDCNS, 2 Candidiasis Mucocutánea, 2 Defectos en eje IL-2, INF-G; un paciente con Defectos inmunidad innata, 1 con Neutropenia Congénita, 1 con Deficiencia selectiva de anticuerpos, 1 deficiencia asociada a síndrome de DiGeorge,, una deficiencia selectiva de NK, una deficiencia selectiva de CD4, 1 deficiencia selectiva de subclases IGG. El 55% de estos cursó con hipogammaglobulinemia y todos requirieron tratamiento con IGIV. Hubo 27 pacientes con IDS, destacaron con hipogammaglobulinemia las asociadas a uso de Rituximab, aunque no requirieron tratamiento con IGIV. De estas, no se encontraron alteraciones de importancia en la fenotipificación leucocitaria.

Conclusiones: Las determinación de los fenotípicos inmunológicos y clínicos en pacientes con IDPs e IDSs tiene correlación en prevalencia con lo evidencia de publicaciones; IDPs con predominio de género, rango de edad y la frecuencia en cuanto a los diagnósticos de IDPs; las IDS hay una amplia gama de etiologías siendo la más frecuente el uso de medicamentos inmunosupresores que así mismo se relación con hipogammaglobulinemia, pero sin alteraciones en la evaluación cualitativa de subpoblaciones linfocitarias.

Introducción

Las inmunodeficiencias son defectos en la inmunidad innata o adaptativa, que pueden ser congénitas o primarias, y adquiridas o secundarias.ⁱ

Las Inmunodeficiencias primarias (IDPs) se consideran como errores innatos del sistema inmune, y son causadas por mutaciones monogénicas de la línea germinal, lo que resulta en la pérdida o ganancia en la función de la proteína codificada.ⁱⁱ El patrón de herencia puede ser autosómico recesivo, autosómico dominante, ligado al X, o con penetrancia completa o incompleta.ⁱⁱⁱ

Las Inmunodeficiencias primarias, se consideraban como sólo desórdenes con alteración en el sistema inmune, que ocasionaban predisposición a infecciones recurrentes; sin embargo en la actualidad se considera que pueden también asociarse a enfermedades autoinmunes, linfoproliferación, atopia, formación de granulomas y neoplasias.^{iv}

La prevalencia depende del tipo de Inmunodeficiencia Primaria. En general el promedio internacional es de 1:10,000. La IDP más común es la Deficiencia selectiva de IgA, con una prevalencia estimada de 1:350-1:500, que en la mayor parte de los casos es asintomática.^v

En cambio la IDP más común sintomática es la Inmunodeficiencia común variable, con una prevalencia estimada de 1:25,000-1:50,000. De las Inmunodeficiencias menos frecuentes se encuentra la Inmunodeficiencia combinada severa, con prevalencia estimada de 1:58,000, y la menos frecuente la Enfermedad granulomatosa crónica, con prevalencia de 1: 350,000.^{vi} De acuerdo con el reporte de internacional de la red de los Centros Jeffrey-Modell de Inmunodeficiencias Primarias, se reafirmó que las inmunodeficiencias primarias humorales son las más frecuentes, y que representan 57% de todas las IDPs en EUA y 45% a nivel internacional.^{vii}

En Latinoamérica, de acuerdo a los registros de la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (LASID), se han registrado 8,304 casos, de los cuales 1812 pertenecen a México. Las Inmunodeficiencias con mayor número de casos registrados, son las de defectos predominantemente de anticuerpos, y de las cuales, la deficiencia selectiva de IgA, representa 18.1% de los casos (1504), en segundo lugar, la Inmunodeficiencia común variable (IDCV), representa 12.5% (1040 casos) y la Agammaglobulinemia ligada al X 5.3% (426).^{viii}

Por grupos de edad, la IDCV se considera la IDP más frecuente, sin embargo también se presentan en este grupo, las fenocopias.^{ix}

Sin embargo es importante resaltar, que se desconoce aún la prevalencia exacta a nivel mundial, ya que existe todavía sub-diagnóstico y retraso en el mismo, en dichas enfermedades.^x

De acuerdo a la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS), se documentan en su último reporte en 2019, 406 entidades con 430 defectos genéticos diferentes.^{xi}

Se clasifican actualmente de acuerdo a la IUIS en 10 grupos:

1. Inmunodeficiencias que afecta Inmunidad humoral y celular: Deficiencia de ADA (Adenosin diaminasa)
2. Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas asociadas: Síndrome de Wiskot-Aldrich
3. Inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos: Inmunodeficiencia común variable (IDCV), Agammaglobulinemia ligada al X (XLA)
4. Enfermedades por disregulación inmune: Síndrome autoinmune linfoproliferativo, deficiencia de CTLA-4
5. Defectos congénitos del número y/o función de fagocitos: enfermedad granulomatosa crónica, neutropenia cíclica
6. Defectos en la Inmunidad intrínseca e Innata: Predisposición a candidiasis mucocutánea crónica por defecto en STAT 1GOF, deficiencia de CARD9
7. Síndromes autoinflamatorios: Fiebre mediterránea familiar, Síndrome de Candle
8. Deficiencias del complemento: Angioedema hereditario, deficiencia de C5.
9. Falla en la médula ósea: Anemia de Fanconi, disqueratosis congénita
10. Fenocopias: Síndrome de Good, angioedema adquirido^{xii}

Inmunodeficiencias que afectan inmunidad humoral y celular:

Son el grupo denominado Inmunodeficiencias combinadas, y se caracterizan por presentar deficiencia de células T, y número variable de células B, y NK. En general pueden distinguirse 3 grupos, la inmunodeficiencia combinada severa (SCID), la combinada no severa, y aquellas que son inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas.^{xiii}

En adultos se ha encontrado un subgrupo denominado Inmunodeficiencia combinada de inicio tardío (LOCID), el cual es un tipo de combinada no severa y que se engloba aún dentro de los fenotipos de IDCV.

En general los pacientes con este tipo de inmunodeficiencia presentan infecciones bacterianas, virales, fúngicas y por agentes oportunistas, recurrentes con diferentes grados de severidad.^{xiv}

Inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos:

Se caracterizan por presentar alteraciones en los linfocitos B, las cuales son tanto cuantitativas con descenso en el número, como cualitativas con defecto en la función de los mismos.^{xv}

Son el grupo más frecuente de Inmunodeficiencias, representan aproximadamente 50% de dichas entidades.^{xvi} Y se caracterizan por presentar procesos infecciosos de repetición predominantemente sinopulmonares, por bacterias encapsuladas, pero también por protozoos.

Así mismo presentan asociadas otras complicaciones como enfermedades autoinmunes (las más comunes citopenias), linfoproliferación, granulomas, atopia y neoplasias(principalmente hematológicas como linfomas).^{xvii}

Enfermedades por disregulación inmune:

Son inmunodeficiencias caracterizadas por manifestaciones autoinmunes, que son un reflejo de la pérdida de la homeostasis en el sistema inmune, así como se manifiestan con linfoproliferación.^{xviii}

Los defectos en las vías de señalización de citocinas, involucran mutaciones que pueden dar como resultado, pérdida o ganancia de la función, lo que se denomina como LOF y GOF, respectivamente.^{xix}

Defectos congénitos del número y la función de fagocitos:

Los pacientes con este tipo de inmunodeficiencias, presentan alteraciones en el número o la función de los fagocitos, lo que se manifiesta como retraso en la cicatrización de heridas, así como formación de abscesos recurrentes, así como granulomas de etiología infecciosa.^{xx}

Defectos en la inmunidad intrínseca e innata:

Las inmunodeficiencias por defectos en la inmunidad intrínseca e innata, se caracterizan por alteraciones en los receptores tipo Toll y defectos en la células NK, que pueden ser resultado de disminución en el número o en la función, lo que predispone a la presentación de infecciones virales y fúngicas.^{xxi}

Síndromes autoinflamatorios:

Se caracterizan por fiebre periódicas. Dependiendo de la mutación, pueden acompañarse de otras manifestaciones clínicas como artritis, dolor abdominal, urticaria u otras lesiones en piel.^{xxii}

En este tipo de inmunodeficiencias existen defectos en las vías clave de inmunidad innata, que regulan la producción de las citocinas: IL-1 y de IFN- tipo 1.

Deficiencias del complemento:

Este tipo de inmunodeficiencias se pueden presentar por defectos en la vía clásica, la alterna y la de lecitina de unión a manosa. Representan aproximadamente 5% de todas las Inmunodeficiencias primarias.^{xxiii}

Los pacientes con defectos en la vía clásica de forma frecuente presentan manifestaciones de autoinmunidad de forma concomitante. Mientras que los que presentan defectos en la vía alterna o en la de lecitina de unión a manosa, se manifiestan con frecuencia con infecciones piógenas graves.^{xxiv}

El patrón de herencia es usualmente autosómico recesivo, con excepción de la deficiencia de properdina que tiene patrón ligado al X, y las deficiencias de factor B, C1 inhibidor y de MCP/CD46, que tienen patrón de herencia autosómico dominante.^{xxv}

Fenocopias:

Son un grupo específico de inmunodeficiencias, causadas por mutaciones somáticas, o por la formación de autoanticuerpos, dirigidos contra diversas citocinas, lo que condicionan, manifestaciones clínicas similares a diversas IDPs. Son consideradas poco frecuentes, y la mayoría se ha descrito en la última década.^{xxvi}

Este tipo de inmunodeficiencias, se han descrito con mayor frecuencia en pacientes adultos. El mecanismo por el cual se producen aún es desconocido, sin embargo se considera que la producción de autoanticuerpos contra las citocinas, requiere una exposición externa a antígenos con reactividad cruzada, y que se requieren muchos otros factores para llevar a la pérdida de la tolerancia central en la respuesta inmune adaptativa.^{xxvii}

Inmunodeficiencias Secundarias

Las Inmunodeficiencias secundarias son defectos en el sistema inmune intrínsecamente normal, ocasionados por diversos factores como algunas

enfermedades, o por las terapias empleadas para el tratamiento de las mismas.
xxviii

De las enfermedades que se han asociado a inmunodeficiencias secundarias son: la enfermedad linfoproliferativa, algunas infecciones como la ocasionada por VIH, desnutrición severa, cirrosis hepática, trastornos metabólicos como diabetes mellitus y el síndrome urémico, así como enfermedades asociadas a pérdida de proteínas como el síndrome nefrótico, la enteropatía perdedora de proteínas y las quemaduras.^{xxix}

En cuanto a las Inmunodeficiencias secundarias causadas por administración de fármacos como inmunosupresores, antiinflamatorios esteroideos, así como terapias con biológicos; los cuales se utilizan debido a la enfermedad de base que presentan estos pacientes como en los pacientes que recibieron trasplante de órganos, trasplante de células madre hematopoyéticas, así como en enfermedades autoinmunes.

En aquellos casos de neoplasias linfoproliferativas como el mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica o el linfoma, la inmunodeficiencia secundaria se produce tanto por el tratamiento empleado como por la enfermedad misma.

Las Inmunodeficiencias secundarias de forma más frecuente, ocasionan defecto en el sistema inmune humoral, por lo que son una causa común de hipogammaglobulinemia adquirida.

Pérdida de inmunoglobulina

La enteropatía perdedora de proteínas y el síndrome nefrótico, también puede causar hipogammaglobulinemia y aumentar el riesgo de infecciones bacterianas.¹⁵ Estas enfermedades se distinguen de la inmunodeficiencia humoral primaria por la presencia de edema y disminución de la albúmina sérica. El tratamiento con medicamentos inmunosupresores, como los glucocorticoides, aumenta aún más el riesgo de infección.

Las enteropatías con pérdida de proteínas incluyen la enfermedad celíaca, la enfermedad inflamatoria intestinal y la linfangiectasia intestinal. La pérdida de proteínas debe ser demostrable mediante la medición del aclaramiento de antitripsina alfa-1 en las heces.

En general, se cree que los pacientes con hipogammaglobulinemia causada por la pérdida de proteínas tienen anticuerpos de buena calidad debido a la preservación de las respuestas de anticuerpos y, por lo tanto, serían menos susceptibles a la infección.

Infecciones

Se han identificado respuestas de anticuerpos transitoriamente reducidas después de una infección no complicada por el virus de Epstein-Barr y la rubéola congénita. También se han descrito deficiencias de anticuerpos como resultado de citomegalovirus, sarampión, parvovirus B19 e infección congénita por *Toxoplasma gondii*.

Los pacientes con VIH tienden a presentar hipergammaglobulinemia, pero las respuestas específicas de anticuerpos a las bacterias encapsuladas pueden ser inadecuadas debido al defecto de las células T. También puede haber deficiencias de subclase de IgG asociadas, lo que resulta en susceptibilidad a infecciones.

Medicamentos

Los *esteroides* se han asociado con una disminución de inmunoglobulinas, pero no con un aumento de infecciones. Los pacientes que toman dosis diarias de $\geq 12,5$ mg de prednisona durante 1 año o más tienen más probabilidades de tener hipogammaglobulinemia y los niveles de IgG se correlacionan inversamente con la dosis de corticosteroides.

El *rituximab*, fue el primer mAb anti-CD20 aprobado en 1997 para el tratamiento de los linfomas de células B. Los mAbs anti-CD20 inducen el agotamiento de las células B mediante una combinación de mecanismos que incluyen citotoxicidad mediada por anticuerpos, lisis mediada por complemento, inducción de apoptosis y detención del crecimiento, se ha asociado a hipogammaglobulinemia, particularmente si se administra en ciclos múltiples y en pacientes con niveles de IgG bajos antes del tratamiento. Se asocia con infecciones cuando se combina con otros agentes quimioterapéuticos, principalmente análogos de las purinas. Los mAbs anti-CD20 de segunda y tercera generación se han diseñado, con el objetivo de mejorar el agotamiento de las células B (ocrelizumab, Ofatumumab y ublituximab).

El rituximab se dirige a las células B periféricas y puede agotarlas durante varios meses. Aunque generalmente es transitoria, la hipogammaglobulinemia puede ser persistente y clínicamente significativa y requerir tratamiento con inmunoglobulina intravenosa para controlar las infecciones.

El monitoreo periódico para evaluar la recuperación de los linfocitos B, las inmunoglobulinas y la respuesta a las vacunas puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollan hipogammaglobulinemia persistente y se beneficiarían del reemplazo de inmunoglobulina antes de que tengan infecciones significativas. La hipogammaglobulinemia inducida por rituximab puede persistir por un período prolongado de al menos 2 años, probablemente debido a los diferentes mecanismos involucrados. No está claro si los niveles de anticuerpos se recuperan en algunos pacientes después del rituximab.

El oro, la penicilamina y la sulfasalazina se han relacionado con diversos grados de hipogammaglobulinemia.

Varios anticonvulsivos, como fenitoína, carbamazepina y lamotrigina, pueden causar hipogammaglobulinemia reversible, especialmente deficiencia de IgA. Para todos estos medicamentos, la hipogammaglobulinemia en un pequeño número de pacientes requiere terapia de reemplazo con inmunoglobulina, y los niveles tienden a normalizarse dentro de varios meses del cese del tratamiento.

Neoplasias

Especialmente los trastornos linfoproliferativos como la leucemia linfocítica crónica (LLC) y el mieloma múltiple se asocian a hipogammaglobulinemia. Esto puede ser debido a la propia malignidad o al tratamiento de la condición.

Los pacientes con LLC tienen una alta incidencia de complicaciones infecciosas y la hipogammaglobulinemia asociada se debe a clones anormales de linfocitos B que inhiben la función de las células B normales y están presentes hasta en el 70% de los pacientes, correlacionándose con el estadio y la duración de la enfermedad y, a menudo, persisten a pesar de la remisión de la enfermedad. Sin embargo, solo un subconjunto de estos pacientes son susceptibles a las infecciones.

Los pacientes con LLC no montan respuestas adecuadas a la vacunación. Es probable que el riesgo de infección sea mayor en aquellos con deficiencia asociada de subclases de IgG y respuestas de anticuerpos específicas deficientes.

Leucemia linfocítica crónica (LLC)

En la LLC, la incidencia de hipogammaglobulinemia aumenta con la etapa y la duración de la enfermedad, pero puede ocurrir hasta en el 85% de los pacientes en algún momento.

Las infecciones son la principal causa de muerte en 25 a 50% de los pacientes. Los pacientes con LLC tienen respuestas inadecuadas a la vacunación y es probable que el riesgo de infección sea más alto en aquellos con deficiencia de subclase de IgG y pobres respuestas de anticuerpos específicos.

En la actualidad, no hay datos sobre la importancia de las bronquiectasias en pacientes con LLC y hay muy pocos datos sobre la profilaxis antibiótica en pacientes con hipogammaglobulinemia.

Mieloma múltiple

La frecuencia de hipogammaglobulinemia en MM está asociada con la progresión de la enfermedad, se reporta del 45–83% en MM latente.

El riesgo de infección es mayor en pacientes con comorbilidad o niveles bajos de células TCD4+, y el riesgo disminuye si hay respuesta al melfalán.

Las respuestas deficientes al neumococo y a los antígenos de células B dependientes de T son comunes en MM.

Diagnóstico

El diagnóstico de las Inmunodeficiencias primarias y secundarias, puede ser complejo, debido a la diversidad de manifestaciones clínicas, presentes en estas patologías. Que pueden ser desde infecciones de repetición, inflamación, autoinmunidad, neoplasias y atopia. Sin embargo, mutaciones genéticas idénticas, pueden tener fenotipos variables, en diferentes individuos.^{xxx}

Es importante realizar una historia clínica detallada, que incluya el historial de infecciones, con el tipo de las mismas, agentes infecciosos involucrados, severidad, y tratamientos empleados, así como las complicaciones derivadas de los mismos.^{xxxii}

También es importante interrogar sobre los antecedentes familiares de IDPs, específicamente si hay presencia de consanguinidad, endogamia, y si existe antecedente de muertes en menores de 5 años por infecciones graves.

En cuanto al abordaje de IDPs, también deben hacerse exámenes de laboratorio considerados como de primera línea, como biometría hemática completa, Inmunoglobulinas: IgG, IgA, IgM, IgE, así como determinación del complemento: C3 y C4.^{xxxiii}

El análisis genético incluyendo la secuenciación individual, la secuenciación de todo el exoma, exoma completo, o la secuenciación de siguiente generación, se ha incrementado en la última década con el objetivo de incrementar la tasa de diagnóstico y evaluar terapias diana para las inmunodeficiencias. Sin embargo a pesar del crecimiento continuo de los estudios moleculares, para identificar los defectos genéticos, las consecuencias fenotípicas de esos defectos, requieren aún ser evaluadas con exámenes inmunológicos, debido a la heterogeneidad en la presentación clínica de los pacientes con IDPs.^{xxxiii}

La citometría de flujo, representa una metodología en constante evolución, desde su descubrimiento hace más de 50 años. Puede utilizarse para cualquier tipo de fuente de células (sangre, tejido, médula ósea, fluido corporal).^{xxxiv}

Permite el análisis de múltiples características de células individuales, en una población heterogénea como: sangre periférica, incluyendo la expresión de moléculas de superficie constitutivas e inducibles, moléculas intracitoplasmáticas como citocinas y moléculas intranucleares como factores de transcripción. Así como la identificación de poblaciones celulares e incluso subpoblaciones.^{xxxv}

Los exámenes por citometría de flujo, pueden ser cuantitativos hasta cualitativos (absolutos o relativos), así como de evaluación de la función, además de valoración de la viabilidad de una célula, apoptosis e interacciones celulares. Éstas características, hacen que la citometría de flujo, sea el estudio de elección para el tamizaje, diagnóstico y pronóstico de pacientes con IDPs.^{xxxvi}

El análisis por citometría de flujo debe ser individualizado, y depende de las manifestaciones clínicas del paciente, tomando en cuenta el tipo de infecciones, así como el tipo de agentes involucrados, y el resultado de los exámenes de laboratorio básicos de primera línea.^{xxxvii}

En los pacientes con sospecha de defecto en la inmunidad adaptativa, ya sea predominantemente humoral o combinado, se realiza determinación cuantitativa y cualitativa de subpoblaciones de linfocitos básicas: T (CD3, CD4, CD8), B (CD19 y CD20). (Tabla 1). Posteriormente se realizan los estudios de extensión de acuerdo a si se trata de una Inmunodeficiencia humoral se realizan subpoblaciones de Linfocitos B (CD38⁺, CD27⁺ IgM⁺ IgD⁺, CD27⁺ IgM⁻ IgD⁻, CD 21 low), y en caso de sospecha de Inmunodeficiencia combinada se realizan subpoblaciones de T específicas (CD45 RO, CD 45 RA), así como determinaciones de células NK (CD16/56).(Tabla 2)^{xxxviii}

Así mismo en algunas ocasiones, se requiere evaluar la función de determinado componente del sistema inmune adaptativo o innato. En el caso de la función celular, se evalúa mediante la prueba de linfoproliferación con PHA, o de activación contra mitógenos; para la función humoral se utilizan las pruebas de respuestas a Ag T dependientes y T independientes; para defectos de fagocitosis se realizan las pruebas para evaluar el estallido respiratorio como la de Nitroazul de tetrazolio (NBT) o la 2,3 Dihidrorodamina(DHR); y también se puede evaluar la producción de determinadas citocinas como la de IL-17 para candidiasis mucocutánea crónica o la de IFN γ para Síndrome de Hiper IgE.^{xxxix}(Tabla 3)

Para algunas inmunodeficiencias, es posible evaluar la expresión de proteínas específicas, ya sea para un tamizaje por correlación por fenotipo o para confirmación diagnóstica como en el caso de Agammaglobulinemia ligada al X, con determinación de la expresión de la proteínas BTK (tirosin cinasa de Bruton), en la Síndrome hiper IgM, con determinación del CD40L; en la deficiencia de LBRA, la determinación de la proteína LBRA() y en la deficiencia de DOCK8, la determinación de la expresión de dicha proteína.^{xl} (Tabla 4).

En México, existen pocos centros donde se realicen estudios para el diagnóstico de Inmunodeficiencias tanto primarias como secundarias.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El diagnóstico de Inmunodeficiencias tanto primarias como secundarias es un reto si no se dispone de los recursos necesarios de exámenes de gabinete, que son parte fundamental para los mismos. En México existen pocos centros, donde se realice los estudios complementarios para el diagnóstico de estas entidades, por lo que estas se encuentran subdiagnosticadas.

JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico de Inmunodeficiencias, tanto primarias como secundarias, requiere la realización de inmunofenotipificación (idealmente por citometría de flujo, por la velocidad y eficiencia), indispensable para la determinación tanto cuantitativa como cualitativa de los componentes del sistema inmunológico. Lo cual permite establecer el diagnóstico y en algunos casos, incluso el pronóstico de estos pacientes. En el servicio de Alergia e Inmunología Clínica de esta unidad, se cuentan con la Clínica de IDPs desde 2010, y la de IDSs desde 2019.

En esta misma UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” de CMN “Siglo XXI”, se encuentra el Laboratorio Centro de Instrumentos-Citometría de Flujo de la coordinación de investigación en salud, donde se cuenta con citómetros de flujos con los que se pueden realizar análisis multiparamétricos confiables y reproducibles.

PREGUNTA DE INVESTIGACION.

¿Cuál es la prevalencia de Inmunodeficiencias Primarias y Secundarias, basados en el fenotipo inmunológico y clínico en pacientes del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital de Especialidades de CMN SXXI entre Abril 2020-Abril 2021?

OBJETIVOS:

- Objetivo principal:

Fue determinar el fenotipo inmunológico y clínico de pacientes con sospecha de IDPs e IDSs en un Centro de Diagnóstico de Inmunodeficiencias, de un hospital de tercer nivel.

- Objetivos secundarios:

Se evaluó cuantitativamente las subpoblaciones de Linfocitos B, T y NK de pacientes con sospecha de IDPs e IDSs.

Se determinaron cualitativamente la función humoral de pacientes con sospecha de IDPs e IDSs.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño del estudio

Se realizó un estudio transversal, descriptivo y observacional, de los pacientes con diagnóstico de sospecha de IDPs e IDSs, pertenecientes a las Clínicas de IDPs e IDSs del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica, del Hospital de Especialidades, Dr. Bernardo Sepúlveda”, del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Universo de trabajo

Se reclutaron a los pacientes que sean referidos a las Clínicas de IDPs e IDSs, con diagnóstico de sospecha. En el periodo comprendido del 1º de Octubre del 2020 al 1º Octubre del 2021.

Aquellos que aceptaron participar en este proyecto, previo consentimiento informado firmado, se les realizó historia clínica detallada para abordaje de paciente con sospecha de Inmunodeficiencia, la cual incluye:

- Antecedentes familiares: consanguinidad, endogamia, muertes en menores de 5 años, o en adultos jóvenes por procesos infecciosos graves.
- Esquemas de inmunización recibidos, incluyendo reacciones adversas.
- Historial de infecciones: tipo de infección, severidad, uso de antibióticos orales o parenterales, requerimiento de uso de más de 2 esquemas de antibiótico, cultivos, días de hospitalización, complicaciones.
- Enfermedades concomitantes: metabólicas, autoinmunes, neoplasias, etc.
- Tratamientos recibidos en últimos 2 años.

Criterios de inclusión

1. Pacientes adultos de ambos sexos, mayores de 16 años con diagnóstico de IDPs o IDSs que acepten participar en el estudio mediante firma de consentimiento informado.

Criterios de no inclusión

1. Pacientes portadores de enfermedades infecciosas crónicas: VIH+, Virus de Hepatitis C,
2. Pacientes o representantes legales que no acepten participar en el estudio.

Criterios de Eliminación

1. Pacientes que rechacen continuar participando en el estudio.
2. Pacientes con expediente incompleto.
3. Pacientes en los que no se logró efectuar la inmunofenotipificación de leucocitos de sangre periférica.
4. Pacientes con diagnóstico previo de Inmunodeficiencias primarias o secundarias

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizó análisis descriptivo, el cual de acuerdo al tipo de variable se usara para cuantitativas de distribución normal, media y desviación estándar, para las de libre distribución, mediana y rangos y para cualitativas frecuencias y porcentajes.

Así mismo se realizó análisis bivariado, dependiendo del tipo de variable a analizar, se utilizará para comparación entre dos grupo tomando de referencia Inmunodeficiencias primarias y secundarias, y dependiendo del tipo de variable a comparar por ejemplo en determinaciones de Linfocitos B, T, NK, se usará T de Student en caso de ser cuantitativas de distribución normal y U de Mann y Whitney en caso de ser de libre distribución.

Para comparar el tipo de comorbilidades, tomando en cuenta igual dos grupos IDPs e IDSs, se utilizó X² de asociación lineal por lineal.

En cuanto a las causas de Inmunodeficiencias secundarias, se agrupó en reumatológicas, neoplasias, por fármacos y se contrastará con las concentraciones de

linfocitos T, B y NK, para valorar el impacto, y se utilizará dependiendo de si son de distribución normal Anova, o de libre distribución Kruskal-Wallis.

Así mismo de acuerdo al grupo de IDPs que pertenezca: humorales, combinadas, o defectos de inmunidad innata, se contrastará con el tipo de agentes infecciosos documentados, así como por tipo de infecciones y se utilizará de acuerdo al tipo de distribución para normal anova y para libre Kruskal-Wallis.

Además se efectuará regresión logística múltiple para detectar factores asociados a presencia de IDSs.

VARIABLES

Variables dependientes

1. Inmunofenotipo
2. Tipo de Inmunodeficiencia sospechada

Variables Independientes

1. Variables sociodemográficas, laborales y personales.
2. Edad
3. Género
4. Antecedentes de consanguinidad y endogamia
5. Presencia de comorbilidades: metabólicas, autoinmunes, malignidad
6. Toxicomanías
7. Agentes infecciosos aislados: gram negativos, gram positivos, hongos, virus
8. Tipo de infecciones documentadas en el paciente: neumonías, Rinosinusitis, otitis media, gastrointestinales, urinarias, de sistema nervioso central(SNC)
9. Historial de uso de antibióticos por periodos prolongados y múltiples esquemas
10. Número de hospitalizaciones por año
11. Datos de biometría hemática y química sanguínea (glucosa, creatinina, perfil lipídico y hepático,).

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala medición	Fuente de información
Edad	Cuantitativa continua	Tiempo en años a partir del nacimiento	Tiempo en años a partir del nacimiento	Años	Expediente clínico
Género	Cualitativa Nominal Dicotómica	Característica biológica que permite clasificar a los seres humanos en hombres o mujeres	masculino o femenino	1=hombre 2= mujer	Expediente clínico
Índice de Masa Corporal (IMC)	Cuantitativa discreta	Indicador que marca la relación entre el peso y la talla de un individuo utilizado en la detección del sobrepeso y obesidad en adultos.	Se calcula utilizando el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros (kg/m ²)	IMC normal es de 18.5 a 24.9 sobrepeso como un IMC igual o superior a 25 y la obesidad como un IMC igual o superior a 30	Expediente clínico
Consanguinidad y endogamia	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia de antecedente de parentesco en 1ro, 2do o 3er grado y ser originario de poblado con < 5,000 habitantes		0= No 1= Sí	Expediente clínico
Comorbilidades	Cualitativa nominal politómica	Tipo de comorbilidades que presenta el paciente con sospecha de IDPs o IDSS	Grupo al que pertenecen las comorbilidades documentadas	Metabólicas Autoinmunes Malignidad	Expediente clínico

Tipo de infecciones	Cualitativa nominal politómica	Tipo de infecciones que presenta el paciente con sospecha de IDPs o IDSS	Aparato o sistema donde se documentó la infección	Neumonías Rinosinusitis Otitis media Gastrointestinales IVU SNC	Expediente clínico
Agentes infecciosos aislados	Cualitativa nominal politómica	Tipo de agentes aislados asociados a el tipo de infecciones que presenta el paciente con sospecha de IDPs o IDSS	Grupo al que pertenecen las los agentes infecciosos documentados	Gram negativos Gram positivos Hongos Virus	Expediente clínico
Historial de uso de antibióticos	Cualitativa nominal dicotómica	Uso de antibióticos por largos periodos de tiempo y de múltiples esquemas		0= No 1= Sí	Expediente clínico
Hospitalizaciones en último año	Cuantitativa continua	Número de hospitalizaciones referidas en expediente por año	Cantidad de hospitalizaciones referidas por año	Número	Expediente clínico
Cantidad de linfocitos T	Cuantitativa Discreta	Cantidad de Células CD3+ en circulación.	Porcentaje de Células CD45 ⁺ CD3 ⁺ FSC ^{med} SSC ^{med}	cel/mL	Inmunofenotipo por citometría de flujo
Cantidad de linfocitos Th	Cuantitativa Discreta	Cantidad de Células CD3+CD4+ en circulación.	Porcentaje de Células CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4+ FSC ^{med} SSC ^{med}	cel/mL	Inmunofenotipo por citometría de flujo

Cantidad de linfocitos Tc	Cuantitativa Discreta	Cantidad de Células CD3+CD8+ en circulación.	Porcentaje de Células CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺ FSC ^{med} SSC ^{med}	cel/mL	Inmunofenotipo por citometría de flujo
Cantidad de linfocitos B	Cuantitativa Discreta	Cantidad de Células CD19+20+ en circulación.	Porcentaje de Células CD45 ⁺ C19 ⁺ CD20 +FSC ^{med} SSC ^{med}	cel/mL	Inmunofenotipo por citometría de flujo
Cantidad de linfocitos NK	Cuantitativa Discreta	Cantidad de Células CD3+CD56+CD16+ en circulación.	Porcentaje de Células CD45 ⁺ CD56 ⁺ CD16+FSC ^{med} SSC ^{med}	cel/mL	Inmunofenotipo por citometría de flujo

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Se sometió el protocolo a evaluación por los Comités de ética e Investigación del Hospital de Especialidades, “Dr. Bernardo Sepúlveda” de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Marco Legal: Este protocolo respeta las disposiciones enunciadas en la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. Aunado a lo anterior, se respetarán cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki y sus enmiendas, el Informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos, y en el reglamento de la ley general de salud, tanto en materia de investigación para la salud (Título Quinto). El protocolo no califica para subordinarse a otras normas oficiales mexicanas específicas, ya que no utiliza compuestos radioactivos, compuestos químicos marcados, animales de laboratorio, partículas o materiales susceptibles de transmitir enfermedades infecciosas, ingeniería genética, terapia celular, ni sustancias químicas reactivas o tóxicas.

Se consideró que los sujetos sometidos a este estudio tendrán un riesgo mayor al mínimo, alcanzando riesgo II por la obtención de muestra por método invasivo, por lo que se solicitará la firma de una carta de consentimiento informado antes de iniciar el mismo (Anexo II). La persona que solicitará dicho consentimiento no será el investigador principal, a fin de evitar la subordinación del participante que genere presión para consentir.

Los procedimientos propuestos están de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. Además de lo anterior, se respetarán cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg^{xii}, la Declaración de Helsinki^{xiii} y sus enmiendas^{xiii}, el Informe Belmont^{xiv}.

Riesgo de la Investigación: Dado que este protocolo incluye la toma de muestras sanguíneas, esta se clasifica con un riesgo mínimo, pero sólo será realizada en pacientes adultos, sin estado de gravidez.

Balance Riesgo/Beneficio: Dado que las exploraciones biológicas se harán en la UIMIQ donde se cuenta con las medidas de bioseguridad necesarias para ello y que todos los

datos se manejaran confidencialmente, y que el manejo médico de los pacientes de ninguna manera estuvo subordinado ante este protocolo, el único riesgo real es el relacionado con la toma de sangre, los cuales se ven altamente superados por el beneficio académico, médico y social de la información a obtener.

Confidencialidad: Todos los pacientes que ingresaron al estudio serán tratados con apego estricto de confidencialidad, quedando prohibida la divulgación de sus datos personales y médicos. Las hojas de recolección de datos (Anexo I) serán mantenidas en resguardo en el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica y únicamente serán utilizadas por los investigadores y únicamente con los propósitos de la investigación en curso. Los datos obtenidos para la investigación serán anotados únicamente en la hoja de recolección de datos; en el expediente clínico del paciente sólo se anotarán los datos clínicos relevantes para el seguimiento de su padecimiento. Los reportes de la investigación, como los artículos publicados o presentaciones en congresos y foros académicos, no llevarán ningún dato personal de los participantes.

Selección de Participantes: Antes de invitar a cada paciente a participar en el proyecto, se le explicó ampliamente su patología y las estrategias terapéuticas que le corresponden al momento, así como la posibilidad de participación en la investigación y los riesgos y potenciales beneficios que pueden derivar de ello. Si el paciente decide no ser seleccionado para el protocolo se continuará su tratamiento tal y como está indicado de acuerdo al Servicio de Inmunología y Alergia del Hospital de Especialidades de CMN “Siglo XXI”, acordes a la norma oficial mexicana vigente y la normativa del IMSS. Sólo podrán ser seleccionados para este estudio los derechohabientes activos del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se seleccionarán a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y que exenten los criterios de exclusión o eliminación.

Aspectos de Bioseguridad

1. La investigación se considera de riesgo mínimo en aspectos de bioseguridad ya que se colectaran datos del expediente clínico y toma de muestra sanguínea por personal calificado. Se anexa la carta de bioseguridad que informa acerca del manejo de muestras de tejido sanguíneo. Los RPBI generados durante el estudio serán manejados bajo la norma NOM-087-ECOL-SSA1-2002.

2. Las muestras de sangre serán recolectadas en el Servicio Alergia e Inmunología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” de CMN “Siglo XXI” del IMSS. Una vez colectadas serán colocadas en hieleras etiquetadas adecuadamente para

su transporte exclusivo a la Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, por la Dra. Lourdes Andrea Arriaga Pizano (responsable del proyecto) o la estudiante asociada de posgrado al mismo, la cDra en C Jessica Lakshmi Prieto Chávez.

3. Las muestras de sangre se obtuvieron de pacientes con IDPs o IDSs de quienes no se reporte tener enfermedades de tipo infecto-contagiosas por lo que el manejo de las muestras y el desecho de material empleado para la toma de las mismas es de bajo riesgo. No obstante, todo el material punzocortante que haya sido empleado para la toma de muestras, así como el desecho de las mismas en el laboratorio serán depositados en recipientes especiales, manejados por expertos para el desecho de los mismos.

4. Las muestras de plasma o suero fueron almacenadas en refrigeradores asignados a la Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta su procesamiento, contemplando un periodo máximo de almacenamiento de 2 años en caso de ser necesarios futuros análisis, bajo resguardo del Dr. Constantino López Macías.

5. Este protocolo no contempló el uso de fármacos o de procedimientos quirúrgicos más allá de los indicados por las normas vigentes para el tratamiento de IDPs e IDSs por lo cual los riesgos y efectos colaterales para el participante son mínimos, restringiéndose a la posible formación de un hematoma debido a la punción de la vena para la toma de la muestra. Esto se explica con detenimiento en la carta de consentimiento y asentimiento.

RECURSOS

-Recursos Humanos:

- Dra. Diana Andrea Herrera Sánchez.
- Dr. Juan Carlos Anda Garay
- Dr. Constantino III López Macías
- Dra. Patricia María O´Farrill Romanillos
- ~~Dra. Maura Estela Noyola~~
- Dra. Rocío Catana Hernández
- Dra. Lourdes Andrea Arriaga Pizano
- M. en C. Jessica Lakshmi Prieto Chávez
- Dr. Juan José Reyes Aguilar

Elaboración y diseño del protocolo, captura de datos en hojas de recolección, análisis de resultados, redacción de discusión y conclusiones.

-Recursos Físicos (lugar y condiciones):

La realización de este estudio fue factible ya que se cuenta con un amplio número de derechohabientes que acuden a los servicios de Alergia e Inmunología Clínica, Medicina Interna, Reumatología y Hematología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

En la Unidad de Investigación de Inmunoquímica, del mismo hospital, se cuenta con la experiencia, reactivos y la infraestructura para la realización de la inmunofenotipificación de leucocitos de sangre periférica de acuerdo a las buenas prácticas de laboratorio. En esta misma UMAE se cuenta con el Laboratorio Centro de Instrumentos- Citometría de Flujo de la Coordinación de Investigación en Salud del IMSS, que posee citómetros para analizar el panel propuesto y personal calificado para su utilización.

El material necesario para la recolección de datos es de fácil obtención y el investigador cuenta con equipo de cómputo portátil, en el que realizará análisis estadístico de la información.

RESULTADOS

Del 1º de Octubre de 2020 hasta el 30 de Junio 2021 se captaron 58 pacientes con sospecha de IDP o IDS, a quienes se les tomaron muestras para fenotipificación leucocitaria, con un total de 55 muestras, de los cuales se excluyeron un total de 10 al haber 2 pacientes repetidos y 8 con datos incompletos a la revisión de sus antecedentes, con un total de muestra final de 45 pacientes.

De los 45 pacientes; 20 correspondieron a hombres (44.4%) y un numero de 25 a mujeres (55.5%), con edades que comprendieron desde los 0 años hasta los 85 años, con una mediana de edad 37 años. Tabla 6.

Del total de los 45 pacientes con sospecha diagnostica de inmunodeficiencia, se tomaron muestras para citometrias de flujo de 18 pacientes con sospecha de inmunodeficiencia primaria, correspondiente a un 40%, y 27 pacientes con sospecha de inmunodeficiencia secundaria, 60%. Se pudieron confirmar 17 pacientes con Inmunodeficiencia primaria (37.8%), y 28 pacientes con Inmunodeficiencia secundaria (62.2%). Tabla 6.

Dentro de la evidencia por subgrupos, de los pacientes con IDP se encontró un total de 0% de pacientes que reportaran endogamia o consanguinidad y solo 1 paciente (2.04%) quien refería fallecimientos en menores de 5 años por familiares de primera línea. Un 89% contaban con esquema de vacunación completo para la edad, ninguno reporta reacciones adversas a vacunas. Tabla 7.

Los principales diagnósticos para los pacientes con Inmunodeficiencias primaras (por clasificación de la IUIS), fueron las Inmunodeficiencias predominante de anticuerpos: 5 pacientes con confirmación de Inmunodeficiencia común variable (27%), 1 paciente con confirmación de Inmunodeficiencia por subclases (5%); secundariamente las inmunodeficiencias combinadas: 2 con inmunodeficiencia combinada no severa (11%) y una deficiencia asociada a síndrome de DiGeorge (11%); seguido por inmunodeficiencia por defectos en la fagocitosis: 1 paciente con confirmación de Deficiencia selectiva de células Natural Killers (11%) y uno con Neutropenia congénita (11%) aun con falta de secuenciación; y con igual frecuencia que este último, inmunodeficiencias de la inmunidad innata: 2 paciente con confirmación de Candidiasis mucocutánea (22%). Tabla 7.

De estos pacientes con inmunodeficiencia primaria, encontramos 10 cursaron con hipogamaglobulinemia (55%), de los cuales 5 correspondieron a pacientes con Inmunodeficiencia Común Variable, 2 con Inmunodeficiencia selectivas de subclases de IgG, 1 con deficiencia especifica de anticuerpos, 2 con inmunodeficiencia combinada no severa y una deficiencia asociada a síndrome de DiGeorge. Todos requirieron tratamiento con Inmunoglobulina Humana Intravenosa y 1 paciente actualmente se encuentra con Inmunoglobulina Humana Subcutánea, todos con dosis sustitutivas (400-800 mg/kg). Tabla 7.

En cuanto a la evaluación por comórbidos en el subgrupo de IDP, se encuentran con mayor frecuencia los asociados a procesos infecciosos crónicos: Bronquiectasias con una frecuencia de 44%, rinosinusitis crónica en 11%, la diarrea crónica con una de 11%; secundariamente encontramos las patologías hematológicas asociadas a autoinmunidad: púrpura trombocitopenia inmune 11% y Síndrome de Evans en 16%; seguido de las patologías atópicas por urticaria crónica 11%, Asma en 16% y Rinitis Alérgica 16%; en el estudio se encontró un paciente cursando con endocrinopatía por hipotiroidismo. Destaca ninguno de estos pacientes hasta el momento del estudio se encontraba cursando con patología oncológica. Tabla 7.

En cuanto a la cuantificación de linfocitos por fenotipo, en las IDP, donde destacaron: cuantificación de Linfocitos Totales con una mediana de 1480 cel/mm³ (mínima 570 cel/mm³ y máxima 5190 cel/mm³); Linfocitos T CD3 con una mediana de 950 cel/mm³ (mínima 380 cel/mm³ y máxima 3170 cel/mm³); Linfocitos T CD4 con una mediana de 455 cel/mm³ (mínima 70 cel/mm³ y máxima 1230 cel/mm³); Linfocitos T CD8 con una mediana de 341 cel/mm³ (mínima 140 y máxima 1680 cel/mm³); Linfocitos T CD19 con una mediana de 170 cel/mm³ (mínima 10 cel/mm³ y máxima 1590 cel/mm³); y Linfocitos T CD16/56 con una mediana de 155 cel/mm³ (mínima 30 cel/mm³ y máxima 1250 cel/mm³). Tabla 9.

En el subgrupo de IDP, encontramos 10 pacientes que cursaron con infecciones de repetición, de las cuales destacaron Infecciones Virales 2 pacientes (11%), 6 pacientes con Neumonía (33%), 5 pacientes con Infecciones Gastrointestinales (27%), 5 pacientes con Infecciones de Vías Urinarias (27%), pero solo 4 de estos pacientes cursaron con infecciones graves: 1 paciente con Diagnóstico de Inmunodeficiencia Común Variable con Neumonía grave, que requirió tratamiento antibiótico intravenoso. 3 pacientes con Inmunodeficiencias de afectación humoral y celular: 2 con Inmunodeficiencia Combinada No severa quienes cursaron con procesos neumónicos de etiologías no determinadas, que requirieron tratamientos antibióticos de amplio espectro; 1 paciente con inmunidad combinada asociada a síndrome de DiGeorge, con sepsis de origen neumónico. Tabla 7.

Dentro del subgrupo de Inmunodeficiencias secundarias, un total de 27 confirmados, destacan los pacientes que cursaron con los siguientes comórbidos: 7 con Diabetes Mellitus tipo 2 (25%); 6 pacientes con Artritis Reumatoide (22%); 5 pacientes con infección por COVID-19 (18%); 3 pacientes con patología hemática de base (Leucemia no especificada) (10%); 2 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (7%); 2 pacientes con Esclerosis Sistémica (7%); 1 paciente con Púrpura Trombocitopenia Inmune (3%); 1 con Osteosarcoma (3%); y 1 paciente con Polineuropatía Inflamatoria Inespecífica (3%). Tabla 7.

Pacientes que se encontraban en tratamientos que podrían causar inmunosupresión: con Rituximab 10 pacientes (37%), con Corticoides sistémicos 6 pacientes (22%). Tabla 7.

De los pacientes con inmunodeficiencia secundaria, solo 2 (7%) cursaron con hipogamaglobulinemia, la cual fue transitoria, asociada a uso de Rituximab, que no cumplieron criterios para uso de terapia sustitutiva con inmunoglobulina humana. Tabla 7.

DISCUSIONES:

En este estudio observacional, descriptivo, transversal, se revisaron a pacientes con sospecha de inmunodeficiencia, para así determinar el fenotipo inmunológico y clínico de IDPs e IDSs, en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, durante Octubre 2020 hasta Junio 2021.

De los 45 pacientes sometidos a determinación de fenotipo inmunológico y clínico, se obtuvo un 40% correspondiente a inmunodeficiencia primaria, al igual que lo descrito por el reporte de internacional de la red de los Centros Jeffrey-Modell de Inmunodeficiencias Primaria, hay concordancia que las inmunodeficiencias humorales son las más frecuentes, en nuestro estudio siendo un 66% del total, contra 44% las inmunodeficiencias combinadas.

Según lo reportado en los registros de la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (LASID), en las cuales los casos mayormente registros son los defectos predominantes de anticuerpos, con la deficiencia selectiva de IgA en primer lugar y la Inmunodeficiencia Común Variable en segundo lugar. En nuestro estudio, predominó la Inmunodeficiencia Común Variable, siendo el 11% del total de las IDPs y el 60% de las humorales. Cabe destacar, que en este estudio se incluyeron pacientes por estudio clínico, por lo tanto sintomáticos, siendo esto un dato importante por lo cual puede diferir nuestro resultado, ya que la deficiencia selectiva de IgA es la IDPs más frecuente asintomática. Así también, se debe mencionar que la IDCV se considera al IDP más frecuente por grupo de edad en nuestro estudio con una media de edad de 40.36 años.

Las segundas en frecuencias fueron las IDP combinadas, con afectación humoral y celular, en las cuales se incluyen la inmunodeficiencia combinada no severa con un total de 2 pacientes y la inmunodeficiencia combinada con características sindrómicas, con un paciente con Síndrome de DiGeorge. Destaca que estas 3, todos los pacientes cursaron con cuadros de infecciones graves, todos de origen neumónico.

En tercer lugar de frecuencia dentro de los grupos de IDPs, encontramos deficiencias por defectos en la inmunidad intrínseca e innata: 2 pacientes con predisposición a Candidiasis Mucocutánea, 1 paciente con defectos en las células NK. Aun sin poder determinar su fenotipo, ya que para estos diagnósticos falta la secuenciación genética.

El resto solo fueron casos aislados de Inmunodeficiencia Selectiva de subclases IgG, Inmunodeficiencia selectiva de CD4, Probable neutropenia congénita, Defectos en el eje IL-12, INF-tipo 1.

En este estudio, se evaluó paciente con Inmunodeficiencia primarias que cursaron con Hipogamaglobulinemia, corroborándose que el 100% de los pacientes con confirmación de inmunodeficiencia humoral o combinada presentaban hipogamaglobulinemia. Según el Consenso Mexicano para la prescripción de

inmunoglobulina G, las patologías que presentaron hipogamaglobulinemia, tiene indicación de tratamiento de primera línea el uso de Inmunoglobulina G a dosis de reemplazo o inmunomodulación según sea el caso, excepto por la Inmunodeficiencia selectiva de subclases de IgG, el cual se encuentra condicionado por el contexto clínico. En nuestros 9 pacientes con hipogammaglobulinemia e IDP, todos requirieron tratamiento sustitutivo de inmunoglobulina G.

Así mismo, en este estudio evaluamos pacientes con inmunodeficiencia secundarias, aunque no hay reportes de frecuencia o prevalencia específica para cada una de las etiologías que condicionan IDS, en nuestro estudio lo más frecuente fueron por administración secundaria a fármaco inmunomodulador, en este caso el Rituximab, anticuerpo monoclonal quimérico que se une de forma específica a la molécula CD20 humana, el cual se asocia a hipogamaglobulinemia en hasta un 60%. En nuestra población de pacientes en tratamiento con Rituximab, solo dos de ellos cursaron con hipogamaglobulinemia pero sin indicación para tratamiento inmunomodulador. Se evidenciaron pacientes quienes cursaron con corticoesteroides sistémicos a dosis altas, con un total de 6 (13%), 5 de estos de misma manera en relación por COVID-19, ninguno curso con hipogamaglobulinemia.

Otros pacientes estudiados para IDS fueron pacientes con enfermedades asociadas como patologías autoinmunes (Lupus Eritematosos Sistémica, Artritis Reumatoide, Esclerosis Sistémica, Purpura Trombocitopenica Inmune), trastornos metabólicos (Diabetes Mellitus 2), asociados a infecciones Virales (COVID-19) y enfermedades linfoproliferativas.

Destaca que los pacientes con IDS, un 15% cursaron con linfopenia, pero a la evaluación cuantitativa de subpoblación de Linfocitos, no se evidenciaron niveles bajos específicos para cada línea celular.

CONCLUSION

La determinación de los fenotípicos inmunológicos y clínicos en pacientes con IDPs e IDSs tiene correlación en prevalencia con lo evidenciado en publicaciones; IDPs con predominio de género, rango de edad y la frecuencia en cuanto a los diagnósticos de IDPs, en las que las más frecuentes continúan siendo las deficiencias de la inmunidad humoral con predominio de la IDCV como ID sintomática. Destaca que en los antecedentes de la historia clínica, los más relevantes son los asociados a procesos infecciosos y necesidad de tratamiento antibióticos. En cuanto a las IDS se evidencian, vemos hay una amplia gama de etiologías que las pueden condicionar, en nuestra población siendo la más frecuente el uso de medicamentos inmunosupresores que así mismo se relaciona con hipogamaglobulinemia, pero sin alteraciones en la evaluación cualitativa de subpoblaciones linfocitarias.

Existen poca información en México que hable sobre la incidencia y prevalencia de las IDP e IDS, siendo hasta en algunos diagnósticos solo reportes de caso, por lo que este estudio sirve como un punto de inflexión para la recolección de información sobre estos pacientes, así como vigilar su seguimiento a largo y mediano plazo y el uso de tratamiento de sustitución con inmunoglobulina.

Así mismo, dentro de las IDS, no hay prevalencias reales de las más comunes, ya que cuenta con muchos factores implicados, desde comorbidos y tratamientos, por lo que requieren más estudios de seguimiento.

DIAGRAMAS Y TABLAS

1. Diagrama de flujo. Inclusión y exclusión de pacientes.

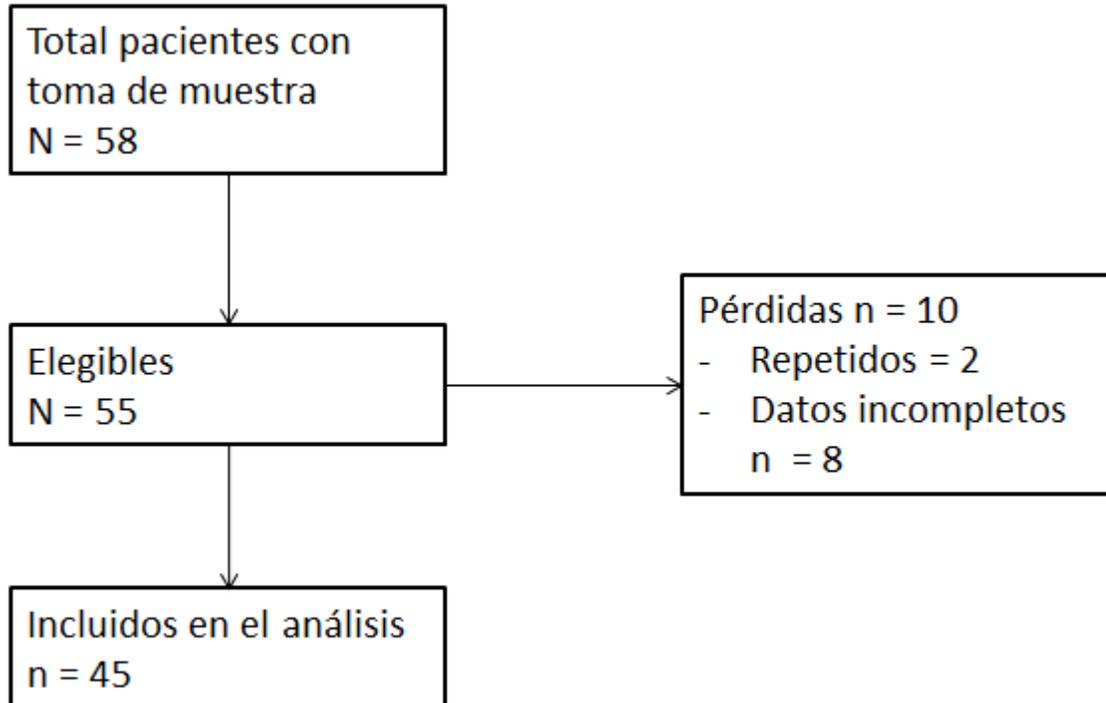


Tabla 1: Estudios fenotípicos básicos

Estudio	Tipo de célula	Indicaciones
Subpoblaciones de Linfocitos	LT CD4, LT CD8, LB, NK	Estudio básico de tamizaje de IDPs e IDSs
Subpoblaciones de LT	LT CD3, LT CD45 RO, LT CD45 RA, CD8 efectoras, LT γ/δ , LT α/β doble negativas, Tregs	IDCV, SCID, CID, ALPS
Subpoblaciones de LB	CD38, CD27 ⁺ IgM ⁺ IgD ⁺ , CD27 ⁺ IgM ⁻ IgD ⁻ , CD 21 low, LB transicionales	CID, Inmunodeficiencia humoral, IDCV, primaria

Tabla 2: Estudios fenotípicos de extensión

Estudio	Tipo de célula	Indicaciones
Subpoblaciones de células dendríticas	Células dendríticas plasmocitoides CD 123 ⁺ , células dendríticas mieloides CD11c ⁺	Deficiencia de GATA2
LT reguladores	CD4 ⁺ CD25 ⁺ FoxP3 ⁺ Tregs	Síndrome de IPEX
LT emigrantes recientes del timo	LT CD4 ⁺ CD45RA ⁺ CD31 ⁺	SCID, Síndrome de Di George
Análisis de repertorio de TCR	Expresión de la cadena variante V β en LT CD4 ⁺ y CD8 ⁺	SCID y CID

Tabla 3: Estudios funcionales para IDPs

Estudio	Tipo de célula	Indicaciones
Prueba de estallido respiratorio	Granulocitos	Enfermedad granulomatosa crónica, enfermedad inflamatoria intestinal
Proliferación de LT	LT CD4 ⁺ y CD8 ⁺ después de la estimulación con PHA, anti-CD3 y anti-CD3 con anti-CD28	SCID, IDCV, CID
Degranulación de NK	Expresión de CD107a en células NK estimuladas o en reposo	Linfocitosis hemofagocítica familiar
Producción de IL-17 y de IFNγ	LT estimulados con PMA/Lonomicina	Candidiasis mucocutánea crónica, Síndrome de hiper IgE

Tabla 4: Análisis de Proteínas específicas de superficie e intracelulares

Estudio	Tipo de célula	Indicaciones
BTK	Monocitos	XLA
WASp	Subpoblaciones linfocitoos	Síndrome de Wiskott-Aldrich
CD40-L	LT activados	Síndrome de Hiper IgM ligado al X
SAP	Subpoblaciones linfocitos	Trastorno linfoproliferativo ligado al X tipo 1
XIAP	Subpoblaciones linfocitos	Trastorno linfoproliferativo ligado al X tipo 2
Perforinas	Células NK	Linfocitosis hemofagocítica familiar tipo 2

Tabla 5: Causas de Inmunodeficiencias Secundarias

Neoplasias	Leucemia linfocítica crónica Mieloma múltiple Síndrome de Good Linfoma No Hodgkin
Pérdida de Inmunoglobulinas	Enteropatía pierde-proteínas Síndrome nefrótico Dermatitis grave Recambio plasmático
Fármacos	<p>Anticonvulsivos Fenitoína, carbamacepina, valproato, lamotrigina</p> <p>Inmunosupresores Sales de oro, esteroides, sulfazalazina, ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato.</p> <p>Anticuerpos monoclonales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agotamiento de las células B <ul style="list-style-type: none"> a) Anti-CD20 Rituximab, Ocrelizumab, ofatumumab, veltuzumab, obinutuzumab b) Anti-CD52 Alemtuzumab c) Anti-CD74 Milatuzumab • Inhibición de la supervivencia de células B <ul style="list-style-type: none"> a) Anti-BAFF Belimumab, tabalumab, atacicept • Inhibición de la activación de células B <ul style="list-style-type: none"> a) Anti CD22 Epratuzumab b) Inhibición del proteosoma Bortezomib c) Anti-Tirosin-Kinasa Imatinib, dasatinib • Inhibición de la interacción célula B-T <ul style="list-style-type: none"> a) Anti-CD80/86 Abatacept
	Virus del Epstein Barr, citomegalovirus, Parvovirus B19, rubeola congénita

Tabla 6. Características generales de la muestra.

Características	Porcentaje
Género	
- Hombres	20 (44%)
- Mujeres	25 (55%)
Edad (mediana)	40.36 años
Inmunodeficiencia	
- Primaria	18 (40%)
- Secundaria	27 (60%)

Variables cualitativas.

Tabla 7. Características de la muestra por subgrupos

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS	
Total	18
Genero	
- Hombres	10 (55%)
- Mujeres	8 (44%)
Antecedentes	
- Infecciones de repetición	
○ Virales	2 (11%)
○ Neumonías	6 (33%)
○ Gastrointestinales	5 (27%)
○ Vías Urinarias	5 (27%)
○ Sepsis	1 (5%)
- Uso de tratamientos antibióticos (intravenosos, amplio espectro)	6 (33%)
Comórbidos:	
- Purpura Trombocitopenica Inmune	2 (11%)
- Síndrome Evans	3 (16%)
- Hipotiroidismo	1 (5%)
- Urticaria crónica	2 (11%)
- Bronquiectasias	8 (44%)
- Rinitis Alérgica	3 (16%)
- Rinosinusitis Crónica	2 (11%)
- Diarrea Crónica	2 (11%)
- Asma	3 (16%)
- Obesidad	1 (5%)

- Desnutrición	1 (5%)
Diagnósticos por fenotipificación	
- IDCV	5 (27%)
- IDCNS	2 (11%)
- Candidiasis mucocutánea	2 (11%)
- Defectos inmunidad innata	1 (5%)
- Neutropenia Congénita.	1 (5%)
- Defecto eje IL-12, INF-G	2 (11%)
- Deficiencia selectiva de Ac.	1 (5%)
- Asociada a Síndrome	1 (5%)
- Deficiencia selectiva CD4	1 (5%)
- Deficiencia selectiva NK.	1 (5%)
- Deficiencia selectiva subclases IgG	1 (5%)
Hipogamaglobulinemia	10 (55%)
- IDCV	5 (27%)
- IDCNS	2 (11%)
- Asociada a Síndrome	1 (5%)
- Deficiencia selectiva subclases IgG	1 (5%)
- Deficiencia selectiva de Ac.	1 (5%)
Tratamiento	
- IGIV	9 (50%)
- IGSC	1 (5%)
INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS	
Total	27
Comórbidos	
- Diabetes Mellitus 2	7 (25%)
- Artritis Reumatoide	6 (22%)
- Infección por COVID-19	5 (18%)
- Leucemia Linfocítica Aguda	2 (7%)
- Leucemia no especificada	1 (3%)
- Lupus Eritematoso Sistémico	2 (7%)
- Purpura Trombocitopenica Inmune	1 (3%)
- Osteosarcoma	1 (3%)
- Poli neuropatía Inflamatoria Inespecífica	1 (3%)
Tratamiento inmunosupresor	16 (59%)
- Rituximab	10 (37%)
- Esteroide sistémicos	6 (22%)
Hipogammaglobulinemia	2 (7%)
- Rituximab	2 (7%)
Tratamiento Inmunoglobulina	0
Cuantificación leucocitaria	
- Linfopenia total	7 (25%)

Tabla 8. Tabla de cuantificación leucocitaria por fenotipificación.

INMUNODEFICIENCIA	LINFOCITOS TOTALES (cel/mm3)	LINFOCITOS CD3 (cel/mm3)	LINFOCITOS CD4 (cel/mm3)	LINFOCITOS CD8 (cel/mm3)	LINFOCITOS CD 19 (cel/mm3)	LINFOCITOS CD 16/56 (cel/mm3)
PRIMARIA	3279	1760	890	780	620	180
PRIMARIA	900	570	200	333	170	30
PRIMARIA	1780	380	510	140	10	130
PRIMARIA	1180	540	200	270	230	330
PRIMARIA	1900	1180	900	210	270	60
PRIMARIA	640	410	120	260	10	160
PRIMARIA	2520	1170	560	540	240	900
PRIMARIA	1240	610	320	230	170	340
PRIMARIA	890	680	400	260	90	60
PRIMARIA	1570	1130	390	460	220	120
PRIMARIA	1280	880	270	350	190	130
PRIMARIA	1500	940	510	390	80	430
PRIMARIA	1460	960	710	220	170	200
PRIMARIA	5190	3140	1230	1190	200	1250
PRIMARIA	2920	2090	1130	860	170	590
PRIMARIA	4180	3170	1230	1680	600	220
PRIMARIA	570	450	70	350	70	30
PRIMARIA	3460	1710	960	700	1590	150
SECUNDARIA	3670	2160	450	1410	660	210
SECUNDARIA	1870	1010	690	260	270	350
SECUNDARIA	1930	1130	1050	80	310	30
SECUNDARIA	2100	680	330	310	730	390
SECUNDARIA	2350	1490	1080	310	490	90
SECUNDARIA	1640	940	360	280	220	200
SECUNDARIA	470	380	170	130	0	30
SECUNDARIA	980	880	430	370	0	80
SECUNDARIA	1740	210	620	510	310	100
SECUNDARIA	1960	1520	1080	440	210	160
SECUNDARIA	1570	1120	670	350	10	110
SECUNDARIA	2890	2030	580	1280	190	450
SECUNDARIA	2090	1530	850	660	410	90
SECUNDARIA	2100	1520	760	710	430	100
SECUNDARIA	1990	1390	890	410	270	190
SECUNDARIA	2160	1760	1330	380	520	170
SECUNDARIA	150	30	10	20	100	10

SECUNDARIA	980	880	430	370	0	80
SECUNDARIA	2210	1740	690	970	170	250
SECUNDARIA	1530	1120	760	330	310	90
SECUNDARIA	1730	1180	840	260	300	200
SECUNDARIA	620	420	190	190	150	30
SECUNDARIA	2080	1590	780	760	210	260
SECUNDARIA	1060	880	710	150	140	40
SECUNDARIA	1360	700	550	130	540	80
SECUNDARIA	2440	1580	880	560	430	380
SECUNDARIA	540	380	140	190	10	130

Tabla 9. Cuantificación de fenotipos de leucocitos por subgrupo: IDP.

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS		
	Mediana (cel/mm ³)	Mínima / Máxima (cel/mm ³)
Linfocitos totales	1480	570 / 5190
- LTCD3	950	380 / 3170
- LTCD4	455	70 / 1230
- LTCD8	341	140 / 1680
- LTCD 19	170	10 / 1590
- LTCD 16/56	155	30 / 1250
INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS		
	Mediana (cel/mm ³)	Mínima / Máxima (cel/mm ³)
Linfocitos totales	1870	150 / 3670
- LTCD3	1120	30 / 2160
- LTCD4	690	10 / 1330
- LTCD8	350	20 / 1410
- LTCD 19	270	0 / 730
- LTCD 16/56	110	10 / 450

BIBLIOGRAFIA

- ⁱ Chinen J, Shearer W. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J allergy Clin Immunol.* 2010; 125(2):S195-S203.
- ⁱⁱ Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T. et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *Journal of Clinical Immunology.* 2020; 40:66–81
- ⁱⁱⁱ Raje N, Dinakar C. Overview of Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015; 35(4): 599–623.
- ^{iv} Seidel M. Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment. *Blood.* 2014; 124(15): 2337–2344.
- ^v Notarangelo L. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S182-94
- ^{vi} Raje N, Dinakar C. Overview of Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015; 35(4): 599–623.
- ^{vii} Modell V, Orange JS, Quinn J, Modell F. Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes. *Immunologic Research* (2018) 66:367–380
- ^{viii} LASID Registry May 2020
- ^{ix} O’Farrill-Romanillos PM, Herrera-Sánchez DA, Hernández-Fernández C, López-Rocha EG. Inmunodeficiencia común variable en adultos. *Rev Alerg Mex.* 2017;64(4):452-462
- ^x Mahlaoui N, Warnatz K, Jones A, Workman S, Cant A. Advances in the Care of Primary Immunodeficiencies (PIDs):from Birth to Adulthood. *J Clin Immunol* 2017; 37:452–460
- ^{xi} Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T. et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *Journal of Clinical Immunology.* 2020; 40:66–81
- ^{xii} Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T. et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *Journal of Clinical Immunology.* 2020; 40:66–81
- ^{xiii} Route J, Abinun M, Al-Herz W, Bustamante J, Condino-Neto A & De La Morena MT, et al. ICON: The Early Diagnosis of Congenital Immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2014; 34:398–424
- ^{xiv} Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, Dvorak CC, Puck JM, Logan BR, et al. Establishing diagnostic criteria for scid, leaky SCID, and omenn syndrome: the primary immune Deficiency treatment consortium experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133(4): 1092–1098.
- ^{xv} Marsh RA, Orange JS. Antibody deficiency testing for primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123:444-453
- ^{xvi} Cambray-Gutiérrez JC, Herrera-Sánchez DA, Blancas-Galicia L, O’Farrill-Romanillos PM. Clínica de inmunodeficiencias primarias en adultos. Experiencia en un hospital de tercer nivel. *Rev Alerg Mex.* 2016;63(4):334-341

-
- ^{xvii} O'Farrill-Romanillos PM, Herrera-Sánchez DA, Hernández-Fernández C, López-Rocha EG. Inmunodeficiencia común variable en adultos. *Rev Alerg Mex.* 2017;64(4):452-462
- ^{xviii} Cabral-Marques O, Schimke LF, Borges de Oliveira E, El Khawanky N, Nalio Ramos R, Al-Ramadi BK, et al. Flow Cytometry Contributions for the Diagnosis and Immunopathological Characterization of Primary Immunodeficiency Diseases With Immune Dysregulation. *Front Immunol.* 2019; 10: 2742.
- ^{xix} Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T. et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *Journal of Clinical Immunology.* 2020; 40:66–81
- ^{xx} Mahlaoui N, Warnatz K, Jones A, Workman S, Cant A. Advances in the Care of Primary Immunodeficiencies (PIDs):from Birth to Adulthood. *J Clin Immunol* 2017; 37:452–460
- ^{xxi} Raje N, Dinakar C. Overview of Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015; 35(4): 599–623.
- ^{xxii} Raje N, Dinakar C. Overview of Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015; 35(4): 599–623.
- ^{xxiii} Schroder-Braunstein J, Kirschfink M. Complement deficiencies and dysregulation: Pathophysiological consequences, modern analysis, and clinical management. *Molecular Immunology* 2019;114:299–311
- ^{xxiv} Sevciovic Grumach A, Kirschfink M. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach . *Molecular Immunology* 2014; 61:110–117
- ^{xxv} Schroder-Braunstein J, Kirschfink M. Complement deficiencies and dysregulation: Pathophysiological consequences, modern analysis, and clinical management. *Molecular Immunology* 2019;114:299–311
- ^{xxvi} Singh A, Jindal AK, Joshi V, Anjani G, Rawat A. An updated review on phenocopies of primary immunodeficiency diseases. *Genes & Diseases* 2020; 7:12-25
- ^{xxvii} Chen-Lung K, Chih-Yu C, Horst von B, Rainer D. Autoantibodies against cytokines: phenocopies of primary immunodeficiencies?. *Human Genetics* 2020;139:783–794
- ^{xxviii} Raje N, Dinakar C. Overview of Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015; 35(4): 599–623.
- ^{xxix} Friman V, Winqvist O, Blimark C, Langerbeins P, Chapel H, Dhalla F. Secondary immunodeficiency in lymphoproliferative malignancies. *Hematol Oncol* 2016; 34: 121–132
- ^{xxx} Knight V. The utility of flow cytometry for the diagnosis of primary immunodeficiencies. *Int J Lab Hematol.* 2019;41(Suppl. 1):63–72.
- ^{xxxi} Kanegane H, Hoshino A, Okano T, Yasumi T, Wada T, Takada H. et al. Flow cytometry-based diagnosis of primary immunodeficiency diseases. *Allergology International* 2018;67: 43-54
- ^{xxxii} Salzer U, Sack U, Fuchs I. Flow cytometry in the diagnosis and follow up of human primary immunodeficiencies. [EJIFCC](#). 2019;30(4):407–422

^{xxxiii} Knight V. The utility of flow cytometry for the diagnosis of primary immunodeficiencies. *Int J Lab Hematol*. 2019;41(Suppl. 1):63–72.

^{xxxiv} Abraham R, Aubert G. Flow Cytometry, a Versatile Tool for Diagnosis and Monitoring of Primary Immunodeficiencies. *Clin Vaccine Immunol* 2016;23(4):254 –271.

^{xxxv} Kanegane H, Hoshino A Okano T, Yasumi T, Wada T, Takada H. et al. Flow cytometry-based diagnosis of primary immunodeficiency diseases. *Allergology International* 2018;67: 43-54

^{xxxvi} Abraham R, Aubert G. Flow Cytometry, a Versatile Tool for Diagnosis and Monitoring of Primary Immunodeficiencies. *Clin Vaccine Immunol* 2016;23(4):254 –271.

^{xxxvii} Salzer U, Sack U, Fuchs I. Flow cytometry in the diagnosis and follow up of human primary immunodeficiencies. [EJIFCC](#). 2019;30(4):407–422

^{xxxviii} Salzer U, Sack U, Fuchs I. Flow cytometry in the diagnosis and follow up of human primary immunodeficiencies. [EJIFCC](#). 2019;30(4):407–422

^{xxxix}

^{xi} Abraham R, Aubert G. Flow Cytometry, a Versatile Tool for Diagnosis and Monitoring of Primary Immunodeficiencies. *Clin Vaccine Immunol* 2016;23(4):254 –271.

^{xli} Greek, R., Pippus, A. & Hansen, L.A. The Nuremberg Code subverts human health and safety by requiring animal modeling. *BMC medical ethics*. 2012;13-16

^{xlii} Wilson, C.B. An updated Declaration of Helsinki will provide more protection. *Nature medicine*. 2013; 19, 664

^{xliii} Shaw, D. & McMahon, A. Ethicovigilance in Clinical Trials. *Bioethics*. 2012

^{xliv} Vollmer, S.H. & Howard, G. Statistical power, the Belmont report, and the ethics of clinical trials. *Science and engineering ethics*. 2010; 16: 675-691.

ANEXOS

Hoja de recolección de datos protocolo: Diagnóstico de Inmunodeficiencias primarias y secundarias, basada en Inmunofenotificación de leucocitos

Folio: _____

Fecha: _____

Nombre: _____

NSS: _____

AHF:

- Consanguinidad: Sí _____ No _____
- Endogamia: Sí _____ No _____
- Muertes en < 5 años por infecciones graves: Sí _____ No _____
- Muertes en adultos por infecciones graves: Sí _____ No _____

APP:

Historial de Inmunizaciones:

- Reacciones adversas

Comorbilidades:

- Tipo de comorbilidad:
- Tiempo de evolución
- Tratamientos empleados
- Complicaciones

Historial de procesos infecciosos:

- Tipo de infección
- Número de infecciones por año
- Agentes aislados
- Tiempo evolución
- Tratamientos empleados
- Hospitalización
- Complicaciones

Hospitalizaciones:

- Causas
- Número de hospitalizaciones por año
- Tiempo de hospitalización
- Complicaciones

Exámenes de laboratorio

Biometría hemática

Parámetro	Unidad de medición
Hb	
Hto	
VCM	
HCM	
CMHCV	
Leucocitos totales	
Neutrófilos	
Linfocitos	
Monocitos	
Eosinófilos	
Plaquetas	

Subpoblaciones de linfocitos:

Parámetro	Unidad de medición
CD3	
CD4	
CD8	
Relación CD4/CD8	
CD19	
CD20	
CD 16/56	

Subpoblaciones de LT:

Parámetro	Unidad de medición
CD4 CD45 RO	
CD4 CD45 RA	
CD4 FoxP3	

Subpoblaciones de linfocitos B

Parámetro	Unidad de medición
CD 27+ IgM+ IgD+	
CD 27+ IgM- IgD-	
CD 21 low	
CD38	
Linfocitos B transicionales	

Química sanguínea

Parámetro	Unidad de medición
Glucosa	
Urea	
BUN	
Creatinina	

Depuración de creatinina en orina de 24 hrs

Parámetro	Unidad de medición
Depuración de Creatinina	
Volumen total	
Proteínas en 24 hrs	

Inmunoglobulinas

Parámetro	Unidad de medición
IgG	
IgM	
IgA	
IgE	

Elaborado por: _____

Carta Consentimiento Informado:



Instituto Mexicano del Seguro Social
Unidad de Educación, Investigación y políticas de salud
Coordinación de Investigación en Salud
Carta de Consentimiento Informado para participación en protocolos de investigación

Título: **DIAGNÓSTICO DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS Y SECUNDARIAS BASADA EN INMUNOFENOTIPIFICACIÓN DE LEUCOCITOS**

Ciudad de México. Fecha _____

Nombre: _____ NSS: _____

Número de registro:

Justificación y objetivo del estudio: Este estudio se realiza, para determinar el fenotipo clínico e inmunofenotipo leucocitario de pacientes con sospecha de Inmunodeficiencias primarias (IDPs) y secundarias (IDSs) en un Centro de Diagnóstico de Inmunodeficiencias, de un hospital de tercer nivel.

Procedimientos: se les realizará historia clínica detallada con los datos sobre antecedentes de personas en la familia con problemas en las defensas que fueron desde nacimiento o aquellos que fueron por otras causas, así como se incluirán las enfermedades que presenta, los tratamientos que están utilizando, además de la historia sobre las infecciones que ha tenido, así como el tipo de microorganismos involucrados, el uso de antibióticos, así como el número de hospitalizaciones. Además se realizará un estudio de sangre, para determinar el estado de su sistema de defensas, donde se tomará lo equivalente a 4 cucharaditas de sangre.

Posibles riesgos y molestias: los derivados de la toma de muestra de sangre, formación de un moretón en sitio donde se realice la toma.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: Si se diagnostica inmunodeficiencia primaria o secundaria recibirá el tratamiento adecuado dependiendo del tipo, en caso de las que son primarias y secundarias con problemas en anticuerpos, recibirá inmunoglobulina humana, así mismo en caso de cursar con un proceso infeccioso, recibirá tratamiento antibiótico específico de acuerdo al microorganismo que la causa. Ninguno de los participantes obtendrá remuneración económica al participar en este estudio.

Información sobre resultados: Al término del estudio (Octubre 2021), la investigadora responsable (Dra Diana Andrea Herrera Sanchez) le informará sobre los resultados obtenidos.

Participación o retiro: La participación en el estudio es voluntaria, usted puede retirarse del estudio en el momento en el que lo desee, sin que esto afecte su atención médica en el instituto.

Privacidad y confidencialidad: sólo el investigador principal, tendrá los datos de los participantes y serán confidenciales ya que se manejarán a través de un folio. En caso de publicación de los resultados, ningún participante será identificado.

En caso de colección de material biológico (Sangre): señale la opción más correcta para usted

-No autorizo se tome la muestra

-Sí autorizo que se tome la muestra sólo para este estudio.

-Sí autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Beneficios al término del estudio: Conocerá si tiene infección de vías urinarias o bacterias en la orina y recibirá tratamiento por un médico especialista.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador responsable: Dra Diana Andrea Herrera Sánchez., Servicio de Alergia e Inmunología Clínica. 3to piso Bloque H, Hospital de Especialidades, Tel 56 27 69 00. Extensión 21546

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4to piso. Bloque B de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. Ciudad de México, CP 06720. Teléfono (55)56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto.

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1.

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma.

Nombre, dirección, relación y firma