



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL REGIONAL GENERAL "IGNACIO ZARAGOZA ISSSTE"

**"Situación epidemiológica de los errores innatos de la inmunidad
en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza"**

Que presenta:

Pedro Iván Navarro González

Que para obtener el título de:

Subespecialista en Alergia e Inmunología Clínica pediátrica

Tutor:

Dr. Rodrigo Hiroshi González Luna



ISSSTE

Ciudad de México a 26 de Agosto 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo de investigación fue realizado bajo la supervisión de la Dra. Amyra Ali Azamar Jacome y al Dr. Rodrigo Hiroshi González Luna, quien me gustaría expresar mis sinceros agradecimientos, por hacer posible la realización de este estudio. Además, de agradecer su paciencia, tiempo y dedicación que tuvo para que esto saliera de manera exitosa.

Agradezco a mis maestros del servicio y a todos aquellos que en su momento me compartieron sus conocimientos para convertirme en el profesionalista que soy ahora.

A mis padres Elba Leticia y Pedro por ser el apoyo y promotores de todos mis sueños, gracias por creer en mí, por enseñarme a nunca rendirse. Orgulloso de ser su hijo.

A mi prometida Rosario por su apoyo incondicional, por motivarme a seguir adelante en los momentos de adversidad. Por sus palabras que me guían y por la confianza que me tiene. Porque sin ti, nada de esto sería posible. Te amo.

A mis hermanas Andrea y Vanessa por apoyarme en todo momento.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	2
ÍNDICE	3
ABREVIATURAS	4
RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	7
CAPÍTULO 1: MARCO TEÓRICO	8
1.1 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA	8
1.2 EPIDEMIOLOGÍA	8
1.3 CLASIFICACIÓN	11
1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	44
1.5 DIAGNÓSTICO	46
1.6 SIGNOS DE ALARMA	48
1.7 RETRASO EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS	49
1.8 TRATAMIENTO	51
CAPÍTULO 2: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	54
CAPÍTULO 3: JUSTIFICACIÓN	55
CAPÍTULO 4: OBJETIVOS	55
4.1 Objetivo general	55
4.2 Objetivos específicos	55
CAPÍTULO 5: METODOLOGÍA Y MÉTODOS	56
CAPÍTULO 6: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	61
CAPÍTULO 7: CONCLUSIONES	74
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75
ANEXOS	90

ABREVIATURAS

ADN: Acido Desoxirribonucleico

APC: Célula presentadora de antígeno

ATB: Antibióticos

ATM: Ataxia telangiectasia mutata

BCG: Báculo de Calmette-Guerin

CD: Cluster of differentiation (Grupo de Diferenciación)

Células NK: Células Natural killer

CMV: Citomegalovirus

DHR: Dihidrorodamina

EGC: Enfermedad granulomatosa crónica

ESCID: Sociedad Europea de Inmunodeficiencias

FISH: fluorescence in situ hybridization (hibridación fluorescente in situ)

HRGIZ: Hospital Regional General Ignacio Zaragoza

IDCG: Inmunodeficiencia combinadas grave

IDVC: Inmunodeficiencia común variable

IDP: Inmunodeficiencias primarias

Ig: Inmunoglobulina

IgA: Inmunoglobulina A

IgD: Inmunoglobulina D

IGIV: Inmunoglobulina G humana Intravenosa

IGSC: Inmunoglobulina G humana subcutánea

IgE: Inmunoglobulina E

IgG: Inmunoglobulina IgG

IgM: Inmunoglobulina IgM

IL: Interleucina

IUIS: International Unión Of Immunological Societies (Unión internacional de sociedades de inmunología)

ISSSTE: instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado

JMF: *Jeffrey Modell* Foundation (Fundación Jeffrey Modell)

LASID: Latin American Society of Immunodeficiencies (Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias)

RAG 1: Gen activador de recombinación tipo I.

RAG 2: Gen activador de recombinación tipo II.

SCID: *Severe Combined Immunodeficiency* (*Inmunodeficiencia combinada grave*)

TRECS: círculos de escisión del receptor de T.

TCPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (HSCT por su nombre en inglés)

TLR: Toll Like receptor (receptores tipo Toll)

XLA: X linked agammaglobulinemia (Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X)

RESUMEN

Introducción Las Inmunodeficiencias Primarias (IDP) son conjunto de enfermedades caracterizadas por defectos del sistema inmunológico como resultado de un defecto intrínseco o genético y se han considerado “raras” o poco frecuentes a nivel mundial. En México se estima que debería haber 10,600 casos con diagnóstico de IDP de los cuales en toda la república (20 centros) se reportan solo 1,213 casos. Es alarmante saber que el 80% no cuenta con un diagnóstico y un tratamiento de manera oportuna, lo que tiene un impacto perjudicial en la morbimortalidad de estas enfermedades.

Objetivo: Describir la situación epidemiológica de los errores innatos de la inmunidad en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza.

Material y métodos: Estudio observacional, transversal y descriptivo, de la situación epidemiológica en un hospital de tercer nivel con enfoque en el retraso del diagnóstico los datos fueron analizados mediante estadística descriptiva

Resultados y conclusiones: Se analizaron 10 pacientes. Las inmunodeficiencias más frecuentes fueron el grupo predominantemente por anticuerpos (50%) y el subtipo, las deficiencias de subclases por IgG (30%). El promedio de edad al diagnóstico fue de 15.5 años. Como manifestación inicial se reportaron los procesos infecciosos (60%), seguido de manifestaciones alérgicas.

Conclusiones: El diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado son los dos componentes clave para aumentar la supervivencia y la calidad de vida en estos pacientes. Es fundamental concientizar y sensibilizar a los médicos de primer contacto sobre las IDP mediante un programa de educación integral.

Palabras clave: Inmunodeficiencias, diagnóstico, retraso.

INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) se describen como enfermedades heterogéneas con una deficiencia en el desarrollo y función del sistema inmunológico. Los pacientes con IDP suelen sufrir infecciones más graves y repetidas, sin embargo, la desregulación de la inmunidad también predispone a trastornos linfoproliferativos, atopia, autoinmunidad y malignidad. Actualmente se han reconocido más de 400 defectos genéticos. Dado la rareza de este conjunto de enfermedades su registro juega un papel esencial en diferentes aspectos desde el desarrollo de índices epidemiológicos, formulación de políticas, control de calidad de la atención médica, facilitación de estudios genéticos y ensayos clínicos, que permiten mejorar nuestro conocimiento sobre la historia natural de la enfermedad y el funcionamiento del sistema inmunológico. Sin embargo, debido a la limitación de recursos sostenibles, el diagnóstico tardío y otros factores que sustentan la inconsistencia en la documentación y registro de cualquier plataforma universal, la perspectiva global de estas enfermedades sigue siendo poco clara (1,2).

A pesar del esfuerzo conjunto de diferentes países, aún permanecen hasta el 80% de los casos con IDP sin un diagnóstico adecuado, lo cual tiene efectos deletéreos en la morbi-mortalidad así como un impacto negativo en los costos de los sistemas de salud (3,4).

El presente estudio tiene la finalidad de describir la situación epidemiológica de las inmunodeficiencias primarias con enfoque, principalmente, en las complicaciones derivadas de no realizar un diagnóstico oportuno, así como aquellos factores que propician un retraso en el diagnóstico de dichas entidades en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza ISSSTE.

CAPÍTULO 1: MARCO TEÓRICO

1.1 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

GENERALIDADES

Los seres vivos estamos expuestos a agresiones externas de forma continua. Gracias al sistema inmune, tenemos protección contra dichas agresiones. La función primordial del sistema inmune es la diferenciación entre los antígenos propios y los no propios, cuando existe una alteración en él, las manifestaciones clínicas son diversas.

Los errores innatos de la inmunidad, anteriormente conocidos como inmunodeficiencias primarias (IDP) se describen como enfermedades heterogéneas con deficiencias en el desarrollo y función del sistema inmunológico. A lo largo de este trabajo se continuará utilizando el término IDP debido a que la mayoría de la bibliografía consultada sigue utilizando dicho concepto.

Las infecciones graves y repetidas son el sello distintivo de este tipo de enfermedades, sin embargo, la desregulación de la inmunidad también predispone a los pacientes a la linfoproliferación, atopia, autoinmunidad y malignidad. (5)

La presentación o manifestación de estas enfermedades varía desde formas potencialmente benignas, como la deficiencia de IgA, hasta tipos catastróficos, como la inmunodeficiencia combinada grave (SCID). Las características propias de cada paciente y el subtipo de su enfermedad, será la pauta a seguir para la toma de decisiones en el manejo y tratamiento de su enfermedad. (6)

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

La situación epidemiológica en este campo de enfermedades enfrenta un gran obstáculo debido a la rareza y dificultades en el acceso a los recursos diagnósticos. De hecho, la prevalencia reportada varía entre países y sus regiones, esto se explica por el escaso conocimiento de estas enfermedades, restricción de registros a hospitales de 3er nivel, e informes insuficientes. En países en vías de desarrollo,

la información epidemiológica de estas enfermedades se encuentra limitada por la falta de conocimientos y medios para su diagnóstico (7). Lo que conlleva complicaciones y un impacto en la morbi-mortalidad y un impacto negativo en los costos de los sistemas de salud (8,9).

La incidencia de las IDP, mediante el registro de redes tanto locales como nacionales, no puede recrear un panorama válido de las IDP en otras poblaciones y grupos étnicos (10,11). Para considerar este problema, se han formado varias redes más grandes para recopilar datos de países independientes y diversas regiones, como las bases de datos de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID), La Sociedad Latino Americana para Inmunodeficiencias (LASID) y la Red de Inmunodeficiencias de los Estados Unidos (USIDNET) (12,13,14).

La prevalencia y distribución de los nueve grupos de inmunodeficiencias primarias varían en todo el mundo. Se estima la incidencia global de IDP es de alrededor de 1:10.000 y la mayoría se presenta en la primera infancia (15). A nivel mundial, se ha creado la Fundación Jeffrey Modell (JMF) que estableció una red global de centros especializados que incluye a 400 instituciones, en 316 ciudades y 86 países que abarcan seis continentes con el objetivo de crear conciencia sobre los errores innatos de la inmunidad. Se ha estimado que la deficiencia predominantemente de anticuerpos representa 42% a nivel mundial, deficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas representaron el 12%. Las deficiencias no especificadas representaron el 11% (16).

En el continente europeo, la sociedad europea de inmunodeficiencias (ESID) es el registro más grande del mundo con 19,366 pacientes (tanto niños como adultos). La incidencia mínima aún no se conoce con precisión, pero podría estar cerca de 1:3000 a 1:4000/año y la prevalencia estimada es de al menos 6 por cada 100.000 habitantes, aunque los datos proporcionados por el registro ESID muestran una variabilidad probablemente relacionada con la falta de ingreso de datos en varios países (17). La cohorte más grande de Europa se ha informado en Francia con 5,426 pacientes dentro del registro ESID. En el último informe del grupo de estudio francés de IDP de 2019, se registraron 6,602 pacientes (principalmente niños) en el

Centro Nacional de Referencia de IDP. En este estudio, la consanguinidad total se informó en 15% de todos los pacientes. Las PID más comunes fueron predominantemente deficiencias de células B (42,8 %) y deficiencias de células T (17,4 %), respectivamente. Las enfermedades IDP más frecuentes fueron IDCV (22,8%) y el diagnóstico molecular se estableció en el 43,3% de los casos (18).

En América, la formación de la Red de Inmunodeficiencia de los Estados Unidos (USIDNET) el resultado reciente de su sitio web en línea presentado en 2020 describió 5,484 pacientes diagnosticados (45.8% diagnosticados genéticamente) Las enfermedades más comunes de las IDP fueron IDCV (35 %), deficiencia de IgA (26 %), deficiencias de subclases de IgG (9 %) y SCID (9 %) (19).

La Sociedad Latino Americana para Inmunodeficiencias (LASID) actualmente se incluyen 18 países con un reporte total de 8,146 pacientes. Se informó que el 53,0% tenía predominantemente deficiencia de anticuerpos y el 22,6% tenía otros síndromes de IDP bien definidos como las principales categorías de enfermedades de la región. El diagnóstico genético se ha realizado en el 18,0% de los pacientes registrados (20).

México se encuentra entre los primeros lugares de registro nacional que integra LASID, por debajo de Argentina y Brasil. Reportándose a nivel nacional un total de 1,213 pacientes en 20 centros distribuidos por toda la república. (20) La cohorte más grande de México fue en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México con 161 pacientes con IDP. En este estudio, la consanguinidad total se informó en el 11% de los pacientes, y en un 27% había antecedente familiar de algún tipo de estas enfermedades. La mediana de edad al momento de diagnóstico fue de 124 meses y las manifestaciones no infecciosas tuvieron una prevalencia global del 36 %. Las IDP más comunes fueron déficit predominantemente de anticuerpos con 29,8 %; de defectos fagocitarios de número o función: 26,7 %, y otros síndromes bien definidos con inmunodeficiencia 26,1 % y la frecuencia de defectos celulares y combinados fue del 8,1 % mientras que para la de desregulación fue del 5,6 %; Defectos de la inmunidad innata representó 1,2 %; y defectos del complemento 1,9 %. No se identificaron pacientes con afecciones auto inflamatorias (21).

Otro estudio a nivel nacional, en Guadalajara Jalisco reporta un total de 60 pacientes con IDP, donde los trastornos de anticuerpos de acuerdo a la clasificación IUIS 2017 constituyeron el grupo más numeroso, representado hasta 46% de los casos. En cuanto al subgrupo de inmunodeficiencias con mayor frecuencia fue la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X con el 21.6%, seguida por inmunodeficiencia común variable 10%, deficiencia de subclases de IgG 6.6%. Angioedema hereditario 3.5% y neutropenia congénita (3.5%) (22).

1.3 CLASIFICACIÓN

Se han propuesto diversas clasificaciones de las IDP con base en criterios como la edad de inicio, el tipo de susceptibilidad a los agentes infecciosos y la localización de la infección.

Se han descrito más de 300 tipos de IDP y cada dos años se actualiza la clasificación de estas, con el apoyo de la Unión Internacional de las Sociedades de Inmunología (IUIS). La última clasificación del año 2019, diferencia diez grupos de IDP (23). (Ver Tabla 1).

Tabla 1. <i>Clasificación general de las inmunodeficiencias primarias según el Comité de Clasificación de Inmunodeficiencias Primarias de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS)</i>
1. Inmunodeficiencias combinadas (celular y humoral)
2. Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas
3. Inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos
4. Enfermedades de desregulación inmune
5. Defectos del número y función de células fagocíticas
6. Defectos de la inmunidad intrínseca e innata
7. Enfermedades auto inflamatorias
8. Defectos de la cascada del complemento
9. Falla medular
10. Fenocopias de inmunodeficiencias congénitas

1. Inmunodeficiencias combinadas

Las inmunodeficiencias combinadas son aquellas causadas por un defecto predominantemente del linfocito T que repercute en muchos otros actores del sistema inmune del paciente que las padece. Se dividen en:

- I. Inmunodeficiencias combinadas graves (IDCG),
- II. Síndrome de Omenn
- III. Inmunodeficiencias combinadas parciales o “profundas” (IDCP).

I. Inmunodeficiencias combinadas graves (IDCG):

Características

Es un grupo de entidades caracterizadas por desórdenes genéticos de la inmunidad adaptativa; en el que existe una combinación de ausencia de linfocitos T y función de linfocitos B (y en muchos casos también función las células NK (24).

Las diferentes causas genéticas son los déficits de la cadena gamma del receptor de IL-2 (además de linfopenia, los pacientes presentan un fenotipo celular característico con ausencia de células T y NK, pero con células B circulantes), la quinasa 3 asociada a Janus (JAK3), adenosindeaminasa (ADA, una entidad remarcadamente linfopénica), disgenesia reticular o las deficiencias de los factores de recombinación RAG1/RAG2 que pueden originar, como mínimo, cuatro presentaciones clínicas diferentes (25).

- Inmunodeficiencia combinada severa o grave típica T–B– con intensa linfopenia.
- Síndrome de Omenn.
- Inmunodeficiencia combinada severa T+B– por injerto de células maternas.
- Formas atípicas con presencia sustancial de células T, e incluso de células B y en ciertos casos con un número absoluto normal de linfocitos. En estos

últimos casos la clínica puede ser muy atípica. Uno de estos casos fue diagnosticado en principio de artritis reumatoide

Las *manifestaciones más comunes* son infecciones graves y recurrentes, diarrea, dermatitis y retraso del crecimiento a menudo a partir de los primeros 3 a 6 meses de vida (25).

Diagnóstico

Debido a que menos del 20% de los pacientes tienen historia familiar positiva a la enfermedad, y a que los infantes afectados aparentan estar sanos al nacimiento, los tamizajes basados en estudios poblacionales son la estrategia recomendada para el diagnóstico en etapas tempranas ideales para un tratamiento oportuno, los primeros signos pueden verse entre los 3 y 6 meses de vida (24).

Al menos cuatro diferentes métodos de tamizaje neonatal han sido propuestos para la detección de SCID: 1) Cuenta de linfocitos totales, 2) Niveles de IL-7, 3) Identificar las diferentes mutaciones encontradas de los linfocitos T, 4) Cuantificación de TREC's (círculos de escisión del receptor de T). Los biomarcadores que tienen mayor éxito en el tamiz neonatal necesitan ser muy sensibles, aunque no completamente específicos. De esta forma se evita perder casos que tengan la enfermedad. Al analizar los métodos propuestos, el mejor estudio de tamizaje resulta ser la cuantificación de TREC's (26).

Este método surge en el 2008 como una prueba económica, sensible y específica para el tamizaje de la SCID; Los TREC son moléculas de ADN circulares estables formadas por el reordenamiento del gen del receptor del linfocito T durante su diferenciación en el timo, siendo un marcador de linfocitos T de reciente formación (esta población celular está extremadamente disminuida en la mayoría de los recién nacidos con una IDCG). El número de copias de TREC se determina usando métodos cuantitativos basados en la amplificación de ácidos nucleicos (PCR). La determinación de KREC (del inglés, K-deleting Recombination Excision Circles) en el cribado neonatal podría permitir detectar algunas otras entidades con defectos de linfocitos B (como la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X), aunque, en la

actualidad, esta determinación no se incluye en la mayoría de programas de cribado universal de la IDCG (27).

La cuantificación de TREC a través del cribado neonatal también permite identificar otras formas clínicamente relevantes de linfopenia T, como el síndrome de microdelección 22q11 (DiGeorge), el síndrome de Down o el síndrome CHARGE, entre otros (27,28).

Las inmunodeficiencias combinadas graves que se han identificado a través del tamiz son: IL2-R, JAK3, IL7-R, CD45, RAG1, RAG2, ARTEMIS, ADA, CD3, y CD8. (26).

Durante la prueba, se usa la amplificación de un gen de expresión constitutiva (habitualmente beta-actina o RNasaP) que está presente de manera homogénea en las células. Este control se utiliza para distinguir muestras con bajos TREC por falta de células T de muestras en las que pudiera haber degradación del DNA. La muestra se obtiene tomando una gota de sangre de al menos 50 μ L, en papel Guthrie, se deja a secar, y se puede mantener por más de 20 años a -20°C (28) y hasta mayo del 2014 se habían analizado 1,161 muestras de niños sanos con una media de 388 TREC's/ μ L y tres muestras de pacientes con datos clínicos de SCID cuyos valores de TREC's fueron 0.2 y 7 TREC's/ μ L.

Los criterios diagnósticos de certeza para SCID consisten en: paciente masculino o femenino, menor a 2 años de edad con injerto transplacentario de linfocitos maternos, o cuenta absoluta de linfocitos menor a $3,000/\text{mm}^3$; y al menos uno de los siguientes: 1) Mutación en la cadena gamma común; 2) Mutación en JAK3; 3) Mutación en RAG1 o RAG2; 4) Mutación en IL-7Ra; 5) Actividad de ADA $< 2\%$ o mutación en ambos alelos. (29) Los defectos genéticos bien reconocidos son mutaciones deletéreas en la cadena gamma del receptor de IL-2, (IL2RG), receptor de IL-7 (IL7R), ADA, entrecruzamiento de ADN 1C, JAK3, RAG2, RAG1, CD3D, CD3Z, CD45, PNP, RAG1 y RAG2 en heterocigotos (30).

El Consorcio para el Tratamiento de las Inmunodeficiencias Primarias propone algunos criterios diagnósticos, como la persistencia de infecciones oportunistas,

<300 \square L de células T autólogas, <10% de los valores de control de respuesta proliferativa a Fito hemaglutinina, además de linfopenia persistente (24).

Tratamiento

Ante la mínima sospecha de SCID, se debe iniciar inmediatamente una adecuada profilaxis con antibiótico y antimicótico, así como tratar cuadros agudos de infecciones. Además, se debe mantener aislado en un ambiente estéril al paciente. La sospecha de SCID siempre será una emergencia pediátrica y se debe priorizar un tratamiento rápido y adecuado en centros especializados que puedan ofrecer un tratamiento definitivo (26).

El tratamiento definitivo es a través del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH; hematopoyético progenitor cells transplantation – HSCT por su nombre en inglés), la terapia génica o bien ofrecer reemplazo enzimático (en el caso de deficiencia de ADA).

El trasplante de precursores hematopoyéticos ha demostrado ser una excelente alternativa terapéutica para los pacientes con IDCG, hasta el 70% de los pacientes presentan restauración de poblaciones de linfocitos T funcionales, y recuperación de las inmunodeficiencias B+. La supervivencia global es de hasta el 74%; los pacientes que reciben alotrasplante proveniente de donador relacionado suelen requerir terapia de sustitución con inmunoglobulina, la cuenta de células T CD3+ y la recuperación de cifras de IgA son mayores; los pacientes que reciben trasplante de precursores provenientes de cordón umbilical o de médula ósea de donadores no relacionados tienen una mayor incidencia de un segundo trasplante (este grupo tiene una menor supervivencia, de hasta el 54%) comparados con los que lo reciben de algún hermano (28).

La supervivencia se ve determinada por la edad en que se realiza el trasplante, siendo del 94% cuando se realiza antes de los 3.5 meses de edad, disminuyendo al 90% si se realiza después; y disminuye hasta el 50% si además de la edad, se suma infección activa (28).

Por otra parte, la terapia génica tiene por objetivo introducir una copia funcional del gen defectivo del paciente a las células apropiadas; en el caso de la IDCG, a las células precursoras hematopoyéticas. Estas células son aisladas, estimuladas a proliferar con anticuerpos contra CD34, y posteriormente infectadas con un vector viral que contiene la copia del gen. Por ser un tipo de alotrasplante, es una excelente alternativa para quienes carecen de algún donador relacionado. Y la conjugación de la enzima a polietilenglicol bloquea sitios de acceso a otras proteasas para impedir su degradación o el acceso de anticuerpos; el tratamiento con Infusiones de Polietilenglicol Adenosín Deaminasa (PEG-ADA) presenta menor mortalidad que el trasplante de precursores hematopoyéticos (31).

II. El síndrome de Omenn:

Características

Es una forma autosómica recesiva de IDCG; aunque puede ser la manifestación de mutaciones en diversos genes asociados a IDCG, habitualmente se debe a un déficit de RAG 1 o 2; también se ha reportado el síndrome de Omenn de forma intrauterina, al nacer, el bebé presentaba mutaciones en IL7R (32).

Entre sus *manifestaciones clínicas* se encuentran eritrodermia, descamación cutánea, alopecia, diarrea crónica, retraso de crecimiento, linfadenopatías y hepatoesplenomegalia; suele cursar con linfocitosis (ausencia o menos del 30% - de lo normal- de proliferación de células T a antígenos a los cuales el paciente ha sido expuesto), eosinofilia, hiper IgE, células T-CD3 $\geq 300/\mu\text{L}$ (30).

Diagnóstico

Entre los criterios de diagnóstico de este síndrome se encuentran erupción cutánea generalizada, células T CD3 detectables, $> 300 / \mu\text{L}$, proliferación de células T ausente o baja ($< 30\%$ de lo normal) a los antígenos a los que el paciente había estado expuesto eritrodermia escamosa exfoliante, alopecia total o parcial y hepatoesplenomegalia (30-33).

Recientemente se propuso el ultrasonido prenatal como parte del proceso diagnóstico que incluye edema del cuero cabelludo, líquido amniótico ecogénico y descamación de la piel (34).

Tratamiento

El manejo inicial debe estar dirigido al tratamiento de infecciones preexistentes, la profilaxis antimicrobiana adecuada con agentes antibacterianos, antivirales y antifúngicos, así como la profilaxis contra *Pneumocystis jiroveci* (típicamente cotrimoxazol, aciclovir y un azol, como itraconazol, o en casos donde hay disfunción hepática coexistente significativa, anfotericina liposomal). La terapia específica debe dirigirse contra los patógenos. Debe administrarse un reemplazo de inmunoglobulina. Muchos bebés necesitarán apoyo nutricional en forma de hiperalimentación o nutrición parental total.

El cuidado de la piel es extremadamente importante. Los tratamientos tópicos incluyen ungüentos esteroides y tacrolimus tópico, así como lavados tópicos antibacterianos y emolientes y cremas protectoras. La inmunosupresión sistémica con inhibidores de la calcineurina puede modificar los síntomas inflamatorios, que pueden afectar a cualquier órgano, y puede ser necesaria la seroterapia para eliminar las células autoinflamatorias; sin embargo, la inmunosupresión en la presencia de una infección activa puede presentar desafíos específicos (33).

Actualmente, el único tratamiento curativo es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH); y para lograr una inmunoreconstitución duradera, se recomienda timopoyesis, que conduce a una producción sostenida de linfocitos T sin tratamiento previo; el trasplante exitoso conduce a la curación de la enfermedad, y si los pacientes no permanecen en tratamiento a largo plazo, la calidad de vida debería ser normal (33).

III. Inmunodeficiencias combinadas parciales o “profundas” (IDCP)

Características

Es una serie de trastornos caracterizados por una reducción incompleta del número o la actividad de las células T. Se conserva cierta capacidad para responder a los

organismos infecciosos. Sin embargo, se asocian comúnmente con una desregulación inmune, que incluye autoinmunidad, enfermedades inflamatorias y una producción elevada de IgE. Entre ellas destacan las causadas por mutaciones hipomórficas en genes causantes de IDCG, como las causadas por deficiencias en LCK, ITK, ZAP-70, MST1, Coronina1A, DOCK8, DOCK2 o HLA clase I y II (25).

Diagnóstico

Las inmunodeficiencias combinadas graves, el síndrome de Omenn y otras linfopenias pueden detectarse de manera rutinaria mediante la determinación de círculos de escisión del receptor del linfocito T (T-cell excision circles -TREC's - por sus siglas en inglés, con una sensibilidad de hasta el 100%) como parte del cribado neonatal (35,36).

En la investigación de Speckmann y colaboradores reportan que la mitad de los pacientes (con 9.6 años de edad en promedio) contaban con menos del 10% de células T, y al menos un evento clínico significativo al año; por lo que valorar la capacidad inmunitaria de las células T es un buen predictor de la evolución de la enfermedad (37). Se ha reportado que las mutaciones de pérdida completa de función (LOF- loss of function) en CARD11 (Caspase Recruitment Domain Family Member 11) causan una profunda inmunodeficiencia combinada (CID). (38) también se ha descrito a la linfocitosis hemofagocítica como una manifestación de IDCP debida a mutación en ORAI1; en conjunto con otros criterios como bronquiolitis, esplenomegalia, infección primaria posnatal por citomegalovirus, fiebre persistente, pancitopenia, (hemoglobina mínima 8,4 g / dl, plaquetas $32 \times 10^3 / \mu\text{l}$, leucocitos $1,4 \times 10^3 / \mu\text{l}$), hiperferritinemia (5,103ng / ml), hipertrigliceridemia (371 mg / dl = 4,1 mmol. / l), hipofibrinogenemia (1,4 g / l) y elevación de CD25 soluble (máx. 4.022U / l) (39).

Tratamiento

Para el tratamiento de la linfocitosis hemofagocítica se piensa en dexametasona y en terapias dirigidas a linfocitos, incluida la globulina antitimocitos. (39).

2. Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas

Es un grupo heterogéneo de enfermedades que asocian, al defecto inmunitario, manifestaciones que afectan a otros órganos o sistemas; entre las más frecuentes se encuentran:

- I. Síndrome de Wiskott Aldrich,
- II. Ataxia-telangiectasia
- III. Síndrome de DiGeorge

I. Síndrome de Wiskott Aldrich:

Características

Es un síndrome ligado al cromosoma X; clásicamente se presenta con infecciones recurrentes, eccema y microtrombocitopenia (40,41). En el estudio realizado por Wen y colaboradores se identificó la proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASp) como un efector en la vía de supervivencia celular del núcleo a Golgi desencadenada por el daño del ADN inducido por radiación ionizante en las células del linaje hematolinfoide, proponiendo la alteración de la golgi dispersal (GDR) como nueva etiología para el desarrollo de un radiosensible en forma de desregulación inmune en el síndrome de Wiskott-Aldrich. Como resultados obtenidos en esta investigación se encontró que la WASp es fundamental para mantener la morfología fisiológica de la cinta de Golgi en los linfocitos T y B presentes en humanos; también se encontró que el daño ocasionado al ADN que es inducido por radiación ionizante desencadena la respuesta de dispersión protectora celular de Golgi en linfocitos T y B, lo que significa que en las células T, Golgi se reorganiza rápidamente después de que se reduce la carga de daño al ADN, de tal manera que el ADN dañado se repare (42).

Todos estos hallazgos proponen un modelo de 3 pasos para la disfunción celular de linfocitos en el síndrome de Wiskott-Aldrich, teniendo como primer paso que la deficiencia de WASp provoca daño a nivel del ADN, dentro del paso 2 se registra

una deficiencia de WASp alterando la reparación eficaz del ADN dañado debido a una reparación dirigida por homología defectuosa, y en el paso 3, se propuso un fallo en Golgi dispersal frente a una enorme carga de daño en el ADN (42-43).

Diagnóstico

El diagnóstico de WAS debe considerarse en cualquier hombre que presente antecedentes clínicos, hallazgos en el examen físico, y datos de laboratorio que sugieran el trastorno; en el examen físico se encuentra eccema, petequias, equimosis; antecedentes de eccema, sangrado de las mucosas (fácil formación de hematomas, epistaxis, hematoquecia, hematuria) o hemorragia intracraneal, infecciones sinopulmonares recurrentes o graves, infecciones virales, infecciones por hongos o infecciones oportunistas; citopenias, vasculitis, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, enfermedad renal, linfoma.

La historia familiar en todas las generaciones afectadas, con predisposición a los hombres. En el examen de laboratorio, se encuentra hemograma completo, anemia, microcitosis, trombocitopenia, volumen plaquetario medio bajo; microtrombocitos, IgG baja, IgM, IgE alta; cifras anormales de isohemaglutininas y respuestas disminuidas de la vacuna a proteínas, polisacáridos y vacunas conjugadas; linfopenia de células T y respuestas proliferativas anormales a mitógenos (43).

Los hallazgos clínicos consistentes con WAS pueden estar presentes o ausentes en varios momentos a lo largo de la trayectoria de la enfermedad. La reevaluación es necesaria debido a la evolución de los hallazgos clínicos, físicos y de laboratorio a lo largo del tiempo

Una vez que se hace un diagnóstico de WAS, se puede asignar una puntuación clínica. El sistema de puntuación clínica se deriva de una variedad de parámetros clínicos, incluida la presencia de trombocitopenia, eccema, inmunodeficiencia, autoinmunidad y malignidad. El sistema de puntuación WAS varía entre 0 y 5. Una puntuación WAS mayor o igual a 3 se considera WAS "clásica". Estos pacientes tienen presencia de trombocitopenia, eccema, inmunodeficiencia y secuelas infecciosas. La presencia de autoinmunidad y / o malignidad es consistente con una

puntuación WAS de 5. También pueden ocurrir eccema transitorio, inmunodeficiencia y complicaciones infecciosas leves que no presagian un mal pronóstico. Estos pacientes aún pueden clasificarse como XLT con una puntuación WAS de 2. Una puntuación WAS de 0 se reserva para aquellos pacientes con mutaciones de ganancia de función asociadas con XLN y/o mielodisplasia. Los pacientes pueden pasar de una puntuación WAS más baja a una puntuación WAS más alta.

Se desconocen los mecanismos y factores de riesgo que subyacen a esta transición; sin embargo, los datos sugieren que esta transición puede ocurrir de forma secundaria a los cambios epigenéticos. Los pacientes con una puntuación WAS más alta (es decir, 5) a una edad más temprana (es decir, durante los primeros 2 años de vida) pueden representar un grupo con un alto riesgo de morbilidad y mortalidad¹⁶. La primera manifestación clínica más común en estos pacientes fue la trombocitopenia refractaria grave con un recuento de plaquetas inferior a 10.000 / μ L¹⁶. (43)

Tratamiento

La supervivencia media reportada en pacientes con SWA es de 20 años; el tratamiento con terapia inmunomoduladora incluyendo inmunoglobulina intravenosa (IVIG) puede ser utilizado para las manifestaciones más severas de autoinmunidad. Los corticosteroides son ampliamente utilizados y son la primera línea de tratamiento para todos los pacientes con anemia hemolítica, causando una reducción eficaz en el 10% de los casos, parcialmente en el 60%, mientras que es inefectivo en un 30% de los casos; por otra parte, su uso a largo plazo se limita por sus efectos adversos. Las complicaciones autoinmunes o inflamatorias son generalmente tratadas con esteroides, en asociación con ciclosporina y son efectivos en la mayoría de las vasculitis en piel, artritis, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad renal (44).

Su tratamiento, aunque difícil, actualmente se ha progresado en el trasplante de células madre hematopoyéticas y la terapia génica, como perspectivas optimistas para las opciones de tratamiento dirigidas a la sustitución del sistema

linfomatopoyético defectuoso que tienen el potencial de proporcionar una cura para esta enfermedad rara y polimórfica (40,41).

II. Ataxia-telangiectasia:

Características

Es una enfermedad autosómica recesiva causada por una mutación en el gen ATM; la función principal de la ATM nuclear es la coordinación de las vías de señalización celular en respuesta a las roturas de la doble hebra del ADN, el estrés oxidativo y el punto de control del ciclo celular; ATM también ajusta las funciones de orgánulos como mitocondrias y peroxisomas y también regula la angiogénesis y el metabolismo de la glucosa (45). La fenomenología y la edad de aparición están moduladas por la presencia de actividad ATM quinasa residual, con genotipos que truncan fuertemente la proteína ATM asociada con los fenotipos más severos, aunque suelen detectarse entre los 6 a 18 meses.

Además de la ataxia y telangiectasia ocular, esta entidad también cursa con diversas *manifestaciones clínicas*, como inmunodeficiencia de grado variable, radiosensibilidad, incremento de enfermedades metabólicas, y predisposición a cáncer.

Las enfermedades respiratorias son la principal causa de morbilidad y mortalidad, el 50% de los pacientes mueren durante su adolescencia por falla respiratoria. Aunque no se tiene bien definido los mecanismos patogénicos, se ha postulado que la inmunodeficiencia, la anormal reparación de lesiones, el envejecimiento prematuro, la inflamación sistémica y el estrés oxidativo forman parte de la fisiopatología de las enfermedades pulmonares en estos pacientes (45).

Dado que es un síndrome categorizado por la inestabilidad genética, un 10% a 25% de los pacientes desarrollan cáncer, generalmente es en menores de 20 años, y los diagnósticos más prevalentes son leucemia y linfoma, éstos suman el 85% de los cánceres infantiles; también se ha reportado en adultos cáncer de seno, gástrico, de hígado, de esófago, linfoma de Hodgkin y linfoma No-Hodgkin (45).

También se encuentran manifestaciones cutáneas, como granulomas, en el 10% de los pacientes; el proceso de curación de las heridas en la piel involucra inflamación, migración de queratinocitos y remodelación de tejido, por lo que estos pacientes sufren ulceración y sangrado continuamente (45).

Diagnóstico

El diagnóstico clínico se vuelve más evidente después de los 10 años, cuando la ataxia, apraxia, telangiectasia y disartria se expresan por completo. Por esto tiempo, el trastorno será claramente progresivo y también puede ser evidente en otros hermanos o parientes, lo que indica un trastorno genético de patrón autosómico recesivo. A esta edad, la atrofia cerebelosa también es aparente en la resonancia magnética (MRI) estudios (46).

Por el contrario, en los lactantes muy pequeños el diagnóstico puede ser difícil de alcanzar y confundir fácilmente con parálisis cerebral leve, ataxia aguda infecciosa o episódica, ataxia con neoplasia maligna de apraxia oculomotora, o incluso otros trastornos genéticos o mitocondriales raros. La atrofia cerebelosa generalmente no es evidente en la resonancia magnética en pacientes jóvenes. A-T es el trastorno atáxico recesivo autosómico más común en niños menores de 5 años (47).

Tres pruebas de rutina están inmediatamente disponibles para apoyar un diagnóstico de A-T en un niño pequeño: alfa-fetoproteína sérica (AFP); cariotipado, con especial atención a las translocaciones que involucran cromosomas 7 y 14; y el estado inmunológico de las células B y T compartimentos. La AFP está elevada en el 95% de A-T pacientes; los resultados positivos falsos son raros; sin embargo, en niños menores de 2 años, AFP puede permanecer ligeramente elevados desde el período neonatal (47).

Una condición muy rara de persistencia hereditaria de AFP elevado se puede descartar probando el padres; la AFP elevada también se asocia con algunos neoplasias. El cariotipo rara vez es normal en Células A-T; sin embargo, es posible que los linfocitos A-T estimulados por mitógenos deban recolectarse un poco más tarde de lo habitual, para visualizar un número suficiente de metafases para un

análisis cuidadoso. Los niveles de células T son generalmente bajos, aunque muchos pacientes muestran solo deficiencias marginales. Niveles de células T gamma / delta suelen estar elevados, probablemente reflejando un defecto de maduración en esta vía; los niveles de células B son normales o ligeramente elevados (47).

Respecto a la inmunidad humoral, los niveles revelan marcadas deficiencias de IgE (en el 80% de pacientes), IgG2 (en el 80%) e IgA (en el 60%); ninguno de estos parámetros cambia con la progresión de la enfermedad. Los niveles séricos de IgM, por el contrario, son muy variable, puede cambiar durante la progresión de la enfermedad, y a veces se elevan a niveles que requieren tratamiento para la hiperviscosidad (47).

Uno de los principales síntomas de los pacientes con A-T es una sensibilidad notablemente mayor a la ionización, radiación (rayos X y rayos gamma). Parece que la causa del aumento de la sensibilidad a la radiación ionizante en las células A-T puede ser debido a un defecto en la respuesta al daño del ADN en lugar de un defecto en la reparación del daño del ADN per se. Generalmente, la proteína ATM tiene un papel importante en las primeras etapas de reconocimiento de daños en el ADN. En las células A-T, la regulación de las respuestas del ciclo celular está alterada. y disminución de la función del punto de control después de la irradiación, lo que permite que las células continúen ciclando a pesar del daño extenso del ADN (124, 125). La medición de la sensibilidad a la radiación puede ser útil para la identificación de casos con mayor riesgo de malignidad, un mayor grado de inmunodeficiencia (46).

Tratamiento

No dispone de un tratamiento curativo y el pronóstico vital es malo, falleciendo la mayoría de los pacientes entre la segunda y tercera década de vida a causa de complicaciones asociadas a la neurodegeneración o la aparición de neoplasias, especialmente hematológicas (46 y 48). Aunque actualmente no se dispone de una terapia establecida para la A-T, algunos medicamentos pueden ser útiles en el manejo de síntomas, especialmente infecciones. Una de las manifestaciones clínicas más

importantes en los pacientes con A-T son las infecciones (especialmente infecciones respiratorias) que deben ser evaluadas y tratadas adecuadamente, uso temprano de antibióticos, tratamiento y terapia profiláctica continua, y reemplazo regular (cada 3-4 semanas) de IgIV, y vacunación contra *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria Meningitides* y *Haemophilus influenzae* puede reducir el número y la gravedad de las infecciones (46).

La radioterapia y la quimioterapia se utilizan para tratar a pacientes con A-T con cáncer. Dos estrategias sugeridas para el tratamiento de las neoplasias malignas en A-T son 1) iniciar estrategias de tratamiento no modificadas con una dosis estándar de agentes quimioterapéuticos y reducir la dosis en caso de toxicidad excesiva y 2) uso modificado de tratamiento para lograr un riesgo mínimo de toxicidad excesiva. Ha sido demostrado que las tasas de remisión completa son altas después de un tratamiento modificado y no modificado; generalmente, las dosis convencionales pueden ser letales para los pacientes con A-T y deben aplicarse protocolos. Se sugiere que Bleomicina, Actinomicina-D y debe evitarse la ciclofosfamida en pacientes con A-T (46).

La disfagia y el temblor pueden interferir con la ingestión de alimentos y nutrimentos, y pueden conducir a la aspiración. Ocasionalmente se necesita la sonda de gastrostomía para disminuir el riesgo de complicaciones pulmonares y nutricionales de la disfagia (46).

III. Síndrome de DiGeorge (Microdelección 22q11)

Características

Es caracterizado por inmunodeficiencia de linfocitos T; prácticamente un 99% de los casos son formas parciales cuyo defecto inmunitario mejora con el tiempo, pero un 1-2% de los pacientes presentan una ausencia de timo completa que genera un estado de inmunodepresión grave, comparable a la IDCG, y que requiere un trasplante tímico (49). Tiene una presentación heterogénea que incluye múltiples anomalías congénitas adicionales y afecciones de aparición tardía, como anomalías

palatinas, gastrointestinales y renales, enfermedades autoinmunes, retrasos cognitivos variables, fenotipos conductuales y enfermedades psiquiátricas (50).

Diagnóstico

Ya que esta enfermedad es causada por la delección de aproximadamente 3 millones de bases de ADN en la región q11 del brazo largo del cromosoma 22, esta microdelección se puede detectar hoy mediante el uso de una sonda fluorescente específica. Desde el inicio de siglo, la implementación de la hibridación fluorescente in situ (FISH- fluorescence in situ hybridization) ha mejorado significativamente la tasa de detección general de este rasgo genético (51).

Otros aspectos clínicos que participan en la presentación de la enfermedad incluyen rasgos faciales típicos con grados variables de paladar hendido, anomalías cardiovasculares y discapacidades cognitivas, desarrollo anormal del timo asociado con deficiencias inmunes, anomalías cerebrovasculares y alta incidencia de esquizofrenia. Las principales características clínicas están representadas en el acrónimo CATCH, que significa defectos cardíacos, faciales anormales, hipoplasia tímica, paladar hendido e hipocalcemia (cardiac defects, abnormal facials, Thymic hypoplasia, cleft palate and hypocalcaemia) (51).

Las presentaciones clínicas atípicas o leves son comunes y pueden pasar desapercibidas hasta la edad adulta, los pacientes con Síndrome “parcial” tienen disminución de linfocitos T CD3+ durante los primeros tres años de vida, y al menos dos de las siguientes: defectos cardíacos, hipocalcemia y delección del cromosoma 22q11; menos del 0.5% de los pacientes desarrollan la versión severa de la etiología, con total ausencia de timo, inmunodeficiencia severa de CD3+ (<50/mm³), hipoparatiroidismo y defectos cardíacos. Otras características clínicas son incremento en el riesgo de infecciones, citopenicas, neumonía (*Pseudomonas spp*, *C albicans*, *S aureus*, *P aeruginosa*, *S pneumoniae*), gastroenteritis (*rotavirus*), sepsis severa (*B cereus*, *Enterobacter spp*, *R equi*) sinusitis, afecciones renales, fístulas traqueoesofágicas, eczema con elevación de IgE, y anomalías genitales (51-53). Las recomendaciones actuales respaldan una evaluación temprana de las células T mediante un panel de citometría de flujo que incluye células T totales

(CD3), células T vírgenes (normalmente CD4 / CD45RA), células T de memoria (normalmente CD4 o CD45RO), células B (CD19) y células T naturales. células asesinas (CD3 – CD56 + CD16 +) 36,92,134,144. Deben analizarse los recuentos absolutos de células T en lugar de los porcentajes. La linfocitopenia de células T también se puede detectar en las pruebas de detección de recién nacidos para detectar inmunodeficiencias combinadas graves (50).

Tratamiento

El enfoque común para la prevención de trastornos genéticos relacionados con aberraciones cromosómicas es un aborto terapéutico en casos de embriones afectados; en el caso de padres o hijos con este síndrome se ha propuesto un esquema de Fecundación In Vitro en el que se identifiquen embriones sanos para llevar a cabo el embarazo y el nacimiento de un niño sano (51).

Para pacientes con este síndrome y que cursan con cardiopatía coronaria hemodinámicamente significativa se considera el trasplante de corazón, se ha propuesto el uso de esteroides, de timoglobulina y antagonistas de IL2R; la inmunosupresión de mantenimiento se realiza con tacrolimus o ciclosporina y micofenolato o azatioprina; la mediana de supervivencia posterior al trasplante es de 5.4 años, sin diferencias en cuanto a ausencia de rechazo, infección o supervivencia general entre los pacientes con y sin el síndrome (54).

Para tratar a los pacientes con SD22q11.2 se requiere una perspectiva amplia y flexible, que abarque problemas de múltiples sistemas que a menudo son crónicos y requieren un manejo coordinado longitudinal, en el contexto de un cuadro clínico que cambia con frecuencia y en el contexto de dificultades sociales y / o de aprendizaje. Los niños pequeños tienen infecciones sinopulmonares muy frecuentes, debido a inmunodeficiencia, anatomía desfavorable e inmadurez inmunológica; el abordaje de las infecciones recurrentes en niños y adultos implica minimizar la contribución anatómica con tubos auditivos, enjuagues nasales, tratamiento de alergias concomitantes y, en los bebés, prácticas de alimentación que desalienten la acumulación de fórmula en la faringe. Los antibióticos profilácticos representan un enfoque que puede brindar cierto alivio, y se debe

ofrecer reemplazo de inmunoglobulina a aquellos con defectos humorales demostrados. Los pacientes con enfermedades autoinmunes se tratan típicamente utilizando estrategias que son apropiadas para pacientes con enfermedades autoinmunes sin el síndrome de DiGeorge, pero se debe minimizar la supresión inmunológica (50).

3. Deficiencias predominantemente de anticuerpos

Constituyen el grupo más frecuente de IDP, representando aproximadamente la mitad del total. El espectro clínico e inmunológico es amplio, abarca desde una reducción grave de todos los isotipos de inmunoglobulinas séricas y ausencia de linfocitos B (agammaglobulinemia) hasta una deficiencia selectiva de producción específica de anticuerpos, una disminución de niveles séricos de IgA, IgG y/o IgM, predisponiendo a infecciones recurrentes y/o graves; las más frecuentes son la inmunodeficiencia común variable (CVID), agammaglobulinemia ligada al X (XLA), síndrome de hiper IgM (HIgM) y deficiencia de IgA (DIgA).

Sus características clínicas comunes son infecciones crónicas y recurrentes, inflamación crónica, y autoinmunidad; la presencia de hipogammaglobulinemia es el principal indicador de estas entidades, y su manifestación principal son las infecciones bacterianas recurrentes, que ocurren predominantemente en el tracto respiratorio o gastrointestinal; las entidades más importantes de este grupo son el déficit selectivo de IgA, inmunodeficiencia común variable (IDCV), agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX), y formas ligadas al cromosoma X (55).

El diagnóstico tardío de las PAD puede tener consecuencias importantes, dentro de las cuales se incluye el riesgo de infecciones agudas graves y las secuelas de infecciones crónicas controladas de forma inadecuada; las características de presentación más comunes de estas deficiencias son la tos productiva, sibilancias, infecciones respiratorias recurrentes y rinosinusitis (56).

Una de las preocupaciones primordiales en pacientes con enfermedad de anticuerpos primaria es el empeoramiento de la enfermedad pulmonar crónica ocasionado por el daño estructural de infecciones graves o crónicas. Además de las infecciones bacterianas, como la bronquiectasia y la neumonía, los virus respiratorios también pueden provocar exacerbaciones pulmonares, sin embargo, no hay muchos datos sobre el papel que juegan los virus en las bronquiectasias (56).

La deficiencia de anticuerpos puede tener relación con los defectos intrínsecos de las células B, sin embargo, también puede implicar alteraciones funcionales de otras células inmunitarias que proporcionen respuestas de anticuerpos. Las secuelas no infecciosas, al igual que la susceptibilidad a la infección varían dependiendo del trastorno específico; para poder comprender de mejor manera las complicaciones pulmonares que pueden originarse en las PAD, se deben identificar las etiologías comúnmente afectadas por la enfermedad pulmonar (56).

Dentro de este grupo las más frecuentes son:

- I. Déficit selectivo de IgA
- II. Inmunodeficiencia común variable (IDCV)
- III. Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX)
- IV. Formas ligadas al cromosoma X

I. Déficit selectivo de IgA

Características

Es la IDP más común y se define como la disminución del nivel sérico de IgA (<7 mg/dl) en presencia de concentraciones normales de los otros isotipos de inmunoglobulinas y una adecuada producción de anticuerpos. La mayoría de los individuos son asintomáticos e identificados casualmente por otros motivos (57).

Sin embargo, el 80% de los pacientes desarrollan síntomas a lo largo de su vida, pueden presentar infecciones recurrentes del tracto respiratorio alto, como faringitis y rinitis alérgica, y en tracto respiratorio bajo, como bronquitis y neumonías, se deben principalmente a bacterias, por ejemplo, *Haemophilus Influenzae* y *Streptococcus Pneumoniae* (las cuales son manifestaciones más comunes en la IgAD que se encuentra de manera sintomática); también infecciones de tracto gastrointestinal, la diarrea es el síntoma principal, hay pacientes en los que las infecciones muy recurrentes y de manera crónica traen consigo una bronquiectasias, estos pacientes tienen una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad celíaca el 8%; también pueden presentar otitis de repetición, trastornos alérgicos y manifestaciones autoinmunes (como artritis crónica juvenil, diabetes mellitus, vitíligo, citopenias y enfermedad de Crohn) (57,58)

Se observa habitualmente un defecto de maduración en las células B para producir IgA; en un 20 a 30% de los pacientes se ha encontrado asociada a entidades como enfermedad celíaca o púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica, artritis reumatoide juvenil, tiroiditis, lupus eritematoso sistémico, entre otros. Se ha visto que algunos pacientes pueden desarrollar daño orgánico final, como bronquiectasias secundarias a infecciones recurrentes o crónicas (57)(59).

Diagnóstico

Se diagnostica en adultos y niños después de los cuatro años de edad, con niveles de IgA <0.07 g/L y niveles normales de IgG e IgM en al menos dos determinaciones (60).

Tratamiento

Actualmente, no se dispone de un tratamiento específico para pacientes con síntomas clínicos de SIgAD. Los tratamientos utilizados se limitan al manejo de enfermedades asociadas, debido a que no es posible la reposición de IgA; el tipo de tratamiento que se utiliza depende de la (gravedad de) los síntomas clínicos de un individuo; por ejemplo, la terapia antibiótica profiláctica para disminuir el riesgo de infecciones, y la administración intravenosa o subcutánea de gammaglobulinas

que tiene como objetivo aumentar los niveles de anticuerpos IgG (protectores). Los pacientes con SIgAD que presentan infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior pueden beneficiarse de un tratamiento de al menos 6 meses con antibióticos profilácticos. Los niños con SIgAD que muestran patrones estacionales de infecciones en el período invernal pueden beneficiarse de recibir antibióticos profilácticos (60) (61).

En el caso de alergias se pueden utilizar los fármacos antihistamínicos, beta-miméticos y glucocorticosteroides de uso común, en el caso de enfermedades atópicas resistentes al tratamiento, los fármacos biológicos como el omalizumab y el dupilumab podrían resultar útiles (60).

El uso de terapia de reemplazo de IgIV en estos pacientes es extremadamente controvertido; por lo general, este tratamiento se recomienda para personas con deficiencia de IgA y deficiencia concomitante de subclase de IgG2 Para determinar si este tratamiento sería beneficioso, se deben evaluar primero las respuestas de los anticuerpos IgG a las vacunas de proteínas y polisacáridos. (60)

Se ha propuesto que el uso del ácido retinoico y la Vitamina D podrían promover el cambio de la clase de células B a IgA y, por lo tanto, aumentar el potencial de producción de IgA Sin embargo, aún no se dispone de literatura sobre este tema. Lo mismo ocurre con el uso de microbiota intestinal debido a su papel en el desarrollo y funcionamiento del sistema inmunitario (61).

II. Inmunodeficiencia común variable (IDCV)

Características

Es la IDP sintomática más frecuente; se caracteriza por concentraciones disminuidas de IgG sérica, IgA y/o IgM, debidas a un defecto en los linfocitos B memoria y en la producción de anticuerpos. El diagnóstico se realiza con mayor frecuencia en adultos entre las edades de 20 y 40 años, pero se puede encontrar también en población pediátrica (62).

Diagnóstico

Las *manifestaciones clínicas* son diversas, desde infecciones agudas y crónicas en un 25 a 50% de los pacientes, enfermedades inflamatorias y autoinmunes (como enteropatía), enfermedad granulomatosa, complicaciones pulmonares, disfunción hepática (que puede cursar con hiperplasia nodular), cirrosis biliar, hasta una mayor incidencia de cáncer (81.8 a 5.0 veces), especialmente de linfoma no-Hodgkin (62).

Los estudios de laboratorio mínimos que deben realizarse durante la evaluación incluyen la medición de los niveles de inmunoglobulina sérica, los valores normales generalmente se informan como 2 DE por encima o por debajo de la media o los intervalos del percentil 5 al 95 (63)

También incluyen las respuestas de la vacuna a al menos 1 antígeno dependiente de T y 1 antígeno independiente de T; las vacunas comunes disponibles en la mayoría de los países incluyen toxoides tetánicos y diftérico, Haemophilus influenza tipo B y neumococo; la medición de los niveles de IgG específicos para estos antígenos de la vacuna proporciona información sobre las respuestas dependientes de T. Otras vacunas de valor diagnóstico incluyen las contra el meningococo y la vacuna de polisacáridos puros contra la salmonela. La medición de anticuerpos para otras vacunas infantiles de rutina, como el sarampión, las paperas, la rubéola, la poliomielitis, la hepatitis B y la varicela, a veces puede ser útil (63)

Para una máxima especificidad diagnóstica, el análisis de citometría de flujo de los linfocitos circulantes periféricos para delimitar las poblaciones de células T, B y asesinas naturales para excluir la inmunodeficiencia combinada es esencial. La medición de los subtipos de células B también puede ser útil para diferenciar la IDCIV de otros trastornos (63).

Tratamiento

La IgG se puede administrar por vía intravenosa o subcutánea y a intervalos variables para adaptarse a las necesidades específicas del paciente. Los pacientes requieren un control de las infecciones bacterianas irruptivas y de los niveles séricos mínimos o de IgG en estado estable porque cada individuo tiene un nivel umbral

único de IgG para prevenir las infecciones bacterianas irruptivas. Se desconoce la dosis de IgG requerida para un paciente individual, por lo que la mayoría de las pautas nacionales e internacionales sugieren una dosis inicial de 0.4 a 0.5g/kg/mes tanto para inmunoglobulina intravenosa (IGIV) como de 0.4 a 0.6g/kg/mes para inmunoglobulina subcutánea (SCIG). Las infusiones de IVIG generalmente se administran a intervalos de 3 o 4 semanas (63).

III. Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX)

Características

También es denominada enfermedad de Bruton; esta entidad suele comenzar a dar síntomas hacia el año de vida, cuando los anticuerpos maternos transferidos por vía placentaria se agotan; se trata de un defecto en la maduración de los linfocitos B, a nivel de la Bruton tirosinquinasa (Btk) que se asocia a un descenso del total de linfocitos B por debajo del 1% por lo que se asocia a predisposición a desarrollar infecciones bacterianas; se considera un defecto raro, entre 1:100,000 y 1:200,000. En el diagnóstico, se ha encontrado neutropenia hasta en un 20% de los pacientes (62).

Diagnóstico

Las *manifestaciones clínicas* suelen ser infecciones respiratorias principalmente causadas por bacterias encapsuladas y gastrointestinales, en las que siempre se debe considerar a *Giardia Lamblia*; estos procesos también son afectados por bacterias gram positivas que colonizan diferentes órganos, principalmente oído medio, bronquios, pulmones, piel y meninges. En menor medida pueden presentar infecciones virales o parasitarias (64).

La Sociedad Europea de Inmunodeficiencias propone criterios para tres tipos de diagnósticos (65).

- "XLA definitivo" como un paciente masculino con menos del 2% de células B CD19 + y al menos uno de los siguientes: 1) Mutación en el gen BTK; 2) ARNm

de Btk ausente en el análisis de transferencia Northern de neutrófilos o monocitos; 3) Proteína Btk ausente en monocitos o plaquetas; 4) Primos, tíos o sobrinos maternos con menos del 2% de células B CD19 +.

- "Probable XLA" se define como un paciente masculino con menos del 2% de células B CD19 + en el que todos los siguientes son positivos: 1) Aparición de infecciones bacterianas recurrentes en los primeros 5 años de vida; 2) IgG, IgM e IgA séricas más de 2 DE por debajo de lo normal para la edad; 3) Ausencia de isohemaglutininas y / o mala respuesta a las vacunas; 4) Se han excluido otras causas de hipogammaglobulinemia.
- "Posible XLA" se define como un paciente masculino con menos del 2% de células B CD19 + en el que se han excluido otras causas de hipogammaglobulinemia y al menos una de las siguientes es positiva: 1) Inicio de infecciones bacterianas recurrentes en los primeros 5 años de vida; 2) IgG, IgM e IgA séricas más de 2 DE por debajo de lo normal para la edad; 3) Ausencia de isohemaglutininas.

Tratamiento

Los pacientes son tratados con inmunoglobulina intravenosa (IgIV, a una dosis de ~ 400 mg/kg/mes). Las infecciones irruptivas se manejan utilizando antimicrobianos basados en informes de cultivo y / o juicio clínico de los médicos tratantes. La profilaxis con cotrimoxazol (5 mg / kg / día de componente trimetoprim) también se prescribe a varios pacientes (45). A pesar del tratamiento con inmunoglobulinas existe un riesgo de encefalitis vírica, principalmente por enterovirus, de muy mal pronóstico (66).

IV. Formas ligadas al cromosoma X

Características

Representan entre un 5 y 10% de las agammaglobulinemias, son de transmisión autosómica recesiva por mutaciones en los genes IGHM, IGLL1, CD79A y B y BLNK con características clínicas similares.

Diagnóstico

Las *manifestaciones clínicas* incluyen infecciones sinopulmonares, infecciones enterovirales, meningitis, y sepsis por pseudomonas. También se ha reportado neutropenia en casi un tercio de los pacientes con este desorden genético; hipogamaglobulinemia severa, pancitopenia, y esplenomegalia (62).

Tratamiento

Borte y colaboradores (67) en 2017 presentaron el resultado la evaluación de la eficacia y seguridad de panzyga®, una inmunoglobulina intravenosa al 10%, en la prevención de infecciones bacterianas graves (IBG) en pacientes con CVID o XLA.

Al inicio de este estudio, el fármaco se administró con una velocidad de infusión ≤ 0.08 ml/kg/min, todo esto durante 12 meses en intervalos de 3 a 4 semanas, posteriormente se administró panzyga® durante 3 meses con una velocidad de infusión que pasó de 0.08ml/kg/min a 0.14ml/kg/min; en este estudio se guiaron principalmente de la tasa de IBG y del año de tratamiento. Se realizaron 2 estudios dentro de esta investigación, un estudio principal y un estudio de extensión, en el primero se examinaron 2 regímenes de infusión con panzyga® administradas cada 3 o 4 semanas por 12 meses en pacientes con enfermedades de inmunodeficiencia primaria de Estados Unidos y Europa, los pacientes que recibieron el tratamiento cada 3 semanas recibieron en total 17 infusiones, mientras que los que recibieron el tratamiento cada 4 semanas fueron sometidos a 13 infusiones.

En el segundo estudio participaron las personas que habían completado el estudio principal, en cuanto a la dosis suministrada no hubo cambios, solo tuvieron cambios en la velocidad, es decir, la velocidad era aumentada si la velocidad anterior era tolerada; los pacientes que estuvieron en tratamiento cada 3 semanas recibieron en total 5 infusiones, y los que recibieron el tratamiento cada 4 semanas un total de 4 infusiones (67).

Para las evaluaciones de seguridad, se incluyeron el tipo y la frecuencia de eventos adversos (EA), parámetros de laboratorio, signos vitales y examen físico; la intensidad de los EA se clasificó en leve cuando no se presentaban molestias

significativas para el paciente, moderada cuando existía una limitación en sus actividades pero sin requerir intervención médica, y en grave cuando existía una limitación marcada en sus actividades, además de requerir intervención médica, los EA graves solo se identificaron así si producían la muerte o una discapacidad significativa, si requerían hospitalización o una prolongación de la misma. En el conjunto de análisis completo, la infección bacteriana grave que se detectó fue neumonía bacteriana, cuya infección ocurrió en pacientes que recibieron infusiones cada 4 semanas (67).

Finalmente concluyeron que el uso de panzyga® para el tratamiento en enfermedades de inmunodeficiencia primaria con deficiencia predominante de anticuerpos es muy eficaz y tiene buena tolerabilidad puesto que los pacientes experimentaron un nivel muy bajo de infecciones bacterianas graves y por lo tanto una tasa baja de eventos adversos (67).

4. Enfermedades de disregulación inmune

Características

Se caracterizan por un defecto de la tolerancia inmune central o periférico, el principal signo clínico son las manifestaciones autoinmunes con presencia de auto anticuerpos, por lo que el tratamiento con inmunosupresores es una pieza clave. Entre las entidades más importantes destacan el síndrome de inmunodesregulación, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al cromosoma X (IPEX- Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked, por su nombre en inglés), el síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS) o el síndrome autoinmune de poliendocrinopatía, candidiasis y displasia ectodérmica (APECED - autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy, por su nombre en inglés) (68). De este último, se ha calculado una prevalencia de 1: 80,000 hasta 1: 9,000 personas (69).

Diagnóstico

Entre sus *manifestaciones clínicas* se encuentran neumonía (11 a 31%), bronquiectasias (0.3 a 14%), diarrea (42 a 56%), organomegalia (10 a 23%), eosinofilia (95 a 100%), bajo conteo de células T (50 a 68%), y elevado conteo de IgE (61 a 87%) en pacientes con IPEX (70). El diagnóstico se puede confirmar por citometría de flujo por disminución o ausencia de expresión de FOXP3 (Forkhead Box P3) por células T CD4+CD25+ (71).

En pacientes con APECED se encuentran dos de tres manifestaciones: candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal primaria; otros componentes incluyen hipoplasia del esmalte, enteropatía con diarrea crónica o estreñimiento, insuficiencia ovárica prematura (hasta en un 60% de las pacientes, antes de los 30 años de edad); y en menos frecuencia se encuentran queratitis bilateral acompañada de fotofobia intensa y fiebre periódica con exantema, inducción autoinmunitaria de hepatitis, neumonitis, nefritis, pancreatitis exocrina y asplenia funcional; en raras ocasiones se presenta retinitis, displasia metafisaria, aplasia pura de glóbulos rojos y poliartritis (69). Puede detectarse por Citometría de Flujo por expresión de IL-17A, IL-17F, e IL-22 en células mononucleares de sangre periférica; de igual forma el ALPS por citometría de flujo se detecta expresión de FAS y disminución de células T apoptóticas (71).

Tratamiento

Dada la poco clara correlación genotipo-fenotipo, el curso clínico de la enfermedad y la respuesta a la terapia pueden ser variables y no siempre satisfactorias; por lo tanto, la terapia está dirigida a las manifestaciones clínicas y la gravedad del paciente individual. Los tratamientos actuales disponibles incluyen terapia de reemplazo y de apoyo, terapia Inmunosupresora (IS) y trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH). El soporte nutricional y la terapia IS deben iniciarse de inmediato para contrarrestar las manifestaciones agudas iniciales. Un síndrome de emaciación puede afectar de manera aguda el resultado de estos pacientes, lo que requiere un esfuerzo multidisciplinario de colaboración entre médicos de diferentes

especialidades, como gastroenterología, enfermedades infecciosas e inmunohematología (72).

En el caso de la terapia inmunosupresora hasta ahora ha demostrado ser parcialmente efectiva para controlar las manifestaciones autoinmunes. A menudo se requieren múltiples terapias IS para controlar los síntomas; los glucocorticoides (prednisona y metilprednisolona) se utilizan como terapia de primera línea para limitar la progresión del daño orgánico; si la respuesta a la prednisona es inadecuada, la betametasona (la dosis oral equivalente). La azatioprina, la ciclosporina y/o tacrolimus se han utilizado con mayor frecuencia junto con esteroides, con control parcial de la enfermedad. Se debe determinar la dosis ideal de medicación para maximizar el beneficio clínico del paciente individual al tiempo que se minimizan los efectos secundarios (72.)

5. Defectos del número y función de células fagocíticas

Características

En este grupo de IDP se incluyen los defectos en número (neutropenia grave/cíclica) o función de los neutrófilos/fagocitos que incluyen entidades como la enfermedad granulomatosa crónica o la linfocitosis hemofagocítica familiar. Estas enfermedades pueden manifestarse a cualquier edad (73).

Diagnóstico

Sus *manifestaciones clásicas* son las aftas y la periodontitis, infecciones respiratorias, cutáneas, abscesos, algunos fenómenos inflamatorios (colitis, pleuritis) y granulomas a nivel gastrointestinal o en el tracto genitourinario (73).

La neutropenia es una disminución del número absoluto de neutrófilos segmentados y bandas en la sangre periférica. El recuento absoluto de neutrófilos (ANC) se calcula multiplicando la suma del porcentaje de neutrófilos segmentados y bandas

por el recuento total de leucocitos. La neutropenia grave es un ANC de menos de 500 células/ml (74).

En pacientes con una historia clínica compatible, se puede realizar un diagnóstico de EGC mediante la evaluación funcional del complejo NADPH en neutrófilos estimulados. La prueba de nitroazul de tetrazolio (NBT) se ha utilizado históricamente para medir la generación de superóxido. También se puede utilizar el ensayo de explosión respiratoria de neutrófilos con dihidrorrodamina (DHR) por citometría de flujo como el estándar de oro para el diagnóstico de EGC. En comparación con la prueba NBT, el ensayo DHR es más fácil de realizar, más confiable, más cuantitativo y sensible (75).

Tratamiento

El tratamiento de la neutropenia grave congénita es la administración de G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante). La mayoría de los pacientes (entre 90 y 95%) tienen una respuesta adecuada al G-CSF, lo que elimina el riesgo de infección grave. Los pacientes que no responden al G-CSF deben proceder a un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH). Los pacientes que requieren dosis más altas de G-CSF con mala respuesta de los neutrófilos tienen una mayor incidencia de transformación maligna. El TCMH es necesario para todos los pacientes que desarrollan síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia mieloide aguda (LMA), con resultados del 82% de supervivencia (74).

. El tratamiento de la enfermedad granulomatosa crónica se basa en antimicrobianos profilácticos, como trimetoprim-sulfametoxazol, y antifúngicos, como itraconazol, utilizados con o sin interferón gamma, y un manejo agresivo de las complicaciones infecciosas. El trasplante de células madre hematopoyéticas es una terapia curativa, pero la decisión de proceder al trasplante a menudo se basa en el grado de gravedad de la enfermedad y la calidad de la compatibilidad del donante (74).

6. Defectos en la inmunidad intrínseca e innata

La inmunidad innata es la primera línea de defensa del huésped. Posee mecanismos preexistentes que se activan de manera rápida y que preceden a la respuesta de la inmunidad adaptativa. Sus principales componentes son barreras físicas y químicas (epitelios, enzimas), Células fagocíticas (neutrófilos, macrófagos, Células Nk), sistema del complemento, citoquinas y receptores tipo toll (75). Los receptores tipo Toll (TLR) son receptores transmembrana, en donde juegan un papel crucial en la inmunidad innata. Su activación desencadena vías de señalización cascada abajo para la inducción de factores nucleares específicos de citoquinas proinflamatorias e interferones con actividad bactericida (76).

I. Deficiencias de IRAK4 y MyD88

Características: La mutación en la cascada abajo de los TLR como IRAK4 o MYD88 juegan un papel esencial en la señalización de los receptores TLR. Los pacientes con estas mutaciones presentan susceptibilidad a bacterias piógenas invasivas (*S. pneumoniae*, *S. aureus* y *P. aeruginosa*) y en algunas ocasiones se han reportado infecciones por *N. meningococo* y *Salmonella* spp. Este tipo de infecciones predominan en la infancia presentándose principalmente como meningitis, artritis, osteomielitis y/o septicemia. La fiebre y otras respuestas inflamatorias sistémicas son bajas o están ausentes (77).

Diagnóstico: La fiebre y reactantes de fase aguda disminuidos, deben alertar al médico para considerar la deficiencia de IRAK4 o MyD88. En este tipo de pacientes no suele haber un defecto evidente, suelen tener respuestas normales de células T y B específicas de antígeno, sin embargo, los pacientes no generan IL-6 por lo tanto no se observa desprendimiento de CD62L de los granulocitos en respuesta a la activación con la mayoría de los agonistas de TLR e IL1R probados (77).

Tratamiento: Se requiere un régimen preventivo, que incluya profilaxis antibiótica, inmunización con vacunas conjugadas y no conjugadas para neumococo y meningococo, así como la aplicación empírica de inmunoglobulina sustitutiva hasta los 10 años de edad (77,78).

7. Enfermedades autoinflamatorias

Características

Son un conjunto de inmunodeficiencias caracterizadas por una hiperfunción a nivel del sistema inmune con episodios inflamatorios recurrentes con la fiebre como principal manifestación, fiebre mediterránea familiar (FMF), urticaria, artropatías y síntomas neurológicos el síndrome PFAPA y el grupo de criopirinopatías (CAPS), como el síndrome crónico infantil, neurológico, cutáneo y articular (CINCA - chronic infantile neurologic cutaneous and articular) y la enfermedad multisistémica inflamatoria de inicio neonatal (NOMID - neonatal onset multisystem inflammatory disease, por su nombre en inglés) (79).

Diagnóstico

El diagnóstico de se ha basado en criterios clínicos que incluyen síntomas frecuentes como dolor abdominal y torácico, antecedentes familiares y respuesta al tratamiento con colchicina Un conjunto de criterios de diagnóstico, requiere la presencia de al menos dos de los siguientes cinco criterios: fiebre > 38°C, dolor abdominal, dolor en el pecho, artritis y antecedentes familiares; sin embargo, el hallazgo de mutaciones en el gen MEFV es obligatorio para un diagnóstico definitivo de FMF. Durante los brotes de fiebre, los exámenes de laboratorio suelen indicar leucocitosis y aumento de los reactantes de fase aguda, como la VSG y la PCR. En la mayoría de los pacientes, los marcadores inflamatorios se normalizan entre los ataques (79).

Tratamiento

La colchicina sigue siendo el tratamiento de primera elección, en muchos casos induce una remisión completa o disminuye la frecuencia, duración o gravedad de los brotes; además, el uso de colchicina puede prevenir, retrasar o revertir la amiloidosis renal y se considera seguro incluso durante el embarazo Para los pacientes que no responden o no toleran la colchicina, dependiendo, la inhibición de IL-1 es una segunda opción en evolución. Otros regímenes de tratamiento que

se han informado incluyen el tratamiento con interferón-alfa, talidomida, y fármacos inhibidores del TNF como etanercept e infliximab (80).

8. Defectos en el sistema del complemento

Características

Este grupo de IDP se manifiesta como una mayor susceptibilidad a sufrir infecciones recurrentes y enfermedades autoinmunes con excepción de los defectos en C1 que se manifiestan como cuadros recurrentes de angioedema. Los defectos de los primeros factores de la vía clásica se manifiestan principalmente como fenómenos autoinmunes, mientras que en los defectos de los últimos factores de esta vía y los de la vía alterna predominan las infecciones recurrentes, especialmente por bacterias encapsuladas. El papel de los defectos en la vía de las lectinas no está bien definido y se postula un papel modulador sobre la gravedad de otras enfermedades (81).

Diagnóstico

Estudio de los niveles de las proteínas del complemento y la actividad hemolítica (CH50), y estudios funcionales de los diferentes componentes de la vía clásica y alternativa del complemento (82)

Tratamiento

No existen tratamientos universalmente eficaces se ha propuesto un tratamiento a largo plazo con prednisolona, también ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo y la combinación de aspirina y dipiridamol (83).

9. Falla medular

De acuerdo con la nueva clasificación de la IUIS 2019, los pacientes con falla medular deben someterse a un estudio de diagnóstico preciso para identificar las formas congénitas que requieren un enfoque terapéutico diferente.

Debido a una producción alterada de linfocitos, los pacientes con FM congénita también pueden mostrar signos de inmunodeficiencia que, en algunos casos, pueden representar el primer signo/prevaliente de la enfermedad y, por lo tanto, pueden malinterpretarse como un signo de IDP.

Por otra parte, los pacientes con IDP también pueden presentar MF como consecuencia de un ataque inmunomediado de precursores medulares, generando así un solapamiento fenotípico que puede dificultar el diagnóstico correcto (84).

10. Fenocopias de inmunodeficiencias congénitas

Corresponde al último grupo de la clasificación de IUIS 2019 en la cual corresponden a síndrome linfoproliferativo autoinmune, enfermedad leucoproliferativa autoinmune, Timoma con hipogammaglobulinemia o síndrome de Good, entre otras (85,86).

I. Síndrome de Good

Características: Condición de inmunodeficiencia rara, subyacente a la falta de reconocimiento. Hasta antes del 2010 a nivel mundial se habían reportado 152 casos. Se le conoce como la inmunodeficiencia de inicio en el adulto asociado con timoma. Es una IDP que se caracteriza por una hipogammaglobulinemia, timoma y miastenia gravis. (86)

Diagnóstico: Antecedente de infecciones recurrentes, células B bajas, proporción de células T CD4/CD8 invertidas, respuesta proliferativa de mitógenos reducida

Tratamiento: El uso de inmunoglobulina sustitutiva mejora el control de las infecciones, reduce las hospitalizaciones y disminuye uso de antibióticos. Timectomía en caso de timoma (86).

1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Signos y síntomas más frecuentes en las Inmunodeficiencias Primarias	
Inmunodeficiencias combinadas	
Inmunodeficiencias combinadas graves	Infecciones graves y recurrentes, diarrea, dermatitis y retraso del crecimiento (25).
Síndrome de Omenn	Eritrodermia, descamación cutánea, alopecia, diarrea crónica, retraso de crecimiento, linfadenopatías y hepatoesplenomegalia (25).
Inmunodeficiencias combinadas profundas	infecciones bacterianas invasivas (incluida la neumonía con un 17%) e infecciones virales agudas graves (12%). En donde el 51% relaciono con desregulación inmunitaria, con mayor frecuencia eccema grave (17%), enfermedad autoinmune con un 12% y citopenia autoinmune con un 11%, seguidas de linfoproliferación con el 7%) y enfermedad inflamatoria intestinal del 4% (37).
Síndromes con inmunodeficiencias bien definidos	
Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS)	Desde trombocitopenia leve y aislada hasta una presentación completa que puede complicarse con hemorragias potencialmente mortales, inmunodeficiencia, infecciones recurrentes, eccema, atopia, autoinmunidad y cáncer (41).
Ataxia-telangiectasia	<p>Las manifestaciones iniciales de ataxia-telangiectasia incluyen síntomas cerebelosos (67%), distonía (18%), coreoatetosis (10%) y temblor (4%), con parkinsonismo y mioclonías no reportados como características iniciales (48).</p> <p>Los pacientes manifiestan disfunción como balanceo del tronco, ataxia de la marcha, disinergia, hipotonía muscular y caídas repentinas, disfagia,</p> <p>Generalmente, una forma severa de corea y distonía se observan en el 90% de los pacientes.</p> <p>Las afecciones pulmonares se presentan hasta en un 70% de los pacientes: infecciones recurrentes, enfisema, tos, ineficaz aclaramiento de vías respiratorias, disfagia orofaríngea (45)</p>
Síndrome de DiGeorge	defectos cardiacos, hipocalcemia y deleción del cromosoma 22q11; infecciones como neumonía y gastroenteritis, afecciones renales, fístulas traqueoesofágicas, eczema (53).
Deficiencias predominantemente de anticuerpos	
Déficit selectivo de IgA	<p>Niños con otitis media recurrente, sinusitis, neumonía.</p> <p>Adultos con sinusitis crónica o infecciones pulmonares recurrentes</p>

	<p>Adultos de cualquier edad con enfermedad celíaca, infección gastrointestinal por <i>Giardia lamblia</i>, fenómenos autoinmunes inexplicables y recurrentes.</p> <p>Pacientes con antecedentes familiares de deficiencia de IgA o inmunodeficiencia variable común (IDCV).</p> <p>Antecedentes de reacción anafiláctica a productos sanguíneos</p> <p>Antecedentes familiares de atopía (59).</p>
Inmunodeficiencia común variable	infecciones agudas y crónicas, enfermedades inflamatorias y autoinmunes, enfermedad granulomatosa, complicaciones pulmonares, disfunción hepática, cirrosis biliar, linfoma no-Hodgkin (62).
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X	<p>Poco probable encontrar linfopenia.</p> <p>Hipogammaglobulinemia</p> <p>Infecciones bacterianas, respiratorias y digestivas</p> <p>Amígdalas marcadamente reducidas o ausentes y la ausencia de adenopatías; malabsorción intestinal severa, artritis juvenil y fibrosis quística (64).</p>
Formas ligadas al cromosoma X	Infecciones sinopulmonares, infecciones enterovirales, meningitis, sepsis por pseudomonas, neutropenia, hipogammaglobulinemia severa, pancitopenia, y esplenomegalia (62).
Enfermedades de desregulación inmune	
Neumonía, bronquiectasias, diarrea, organomegalia, eosinofilia, bajo conteo de células T, y elevado conteo de IgE; candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal primaria, hipoplasia del esmalte, enteropatía con diarrea crónica o estreñimiento, insuficiencia ovárica prematura (69,70).	
Defectos congénitos de fagocitos en número o función	
Infecciones cutáneas, respiratorias, digestivas, linfadenitis, hepatitis, colitis, gingivitis, granulomas.	
Defectos en la inmunidad innata	
Afecciones en Sistema Nervioso Central y pulmonares, infecciones piógenas, candidiasis mucocutánea crónica, susceptibilidad a micobacterias y Salmonella (87).	
Desórdenes autoinflamatorios	
Fiebre, urticaria, artropatías, síntomas neurológicos, alteraciones cutáneas y enfermedad multisistémica (79)	
Defectos en el sistema del complemento	
Infecciones recidivantes por bacterias encapsuladas (por <i>Neisseria</i>); también se suele presentar lupus eritematoso sistémico, infecciones en la niñez por <i>N. meningitidis</i> , y <i>Streptococcus</i>	

pneumoniae, glomerulonefritis membranoproliferativa, angioedema, síndrome urémico-hemolítico atípico, degeneración macular, hemoglobinuria paroxística nocturnas (80)

1.5 DIAGNÓSTICO

Una vez sospechamos una IDP, en base a un conjunto de síntomas y signos que permiten identificar patrones clínicos bastante bien definidos que se extraen de una correcta historia clínica con una exploración física y anamnesis detallada, lo primero que se debe descartar son las causas de inmunodeficiencia secundaria.

Se sospechará de un error innato de la inmunidad, en base a la obtención de patrones clínicos y antecedentes bien definidos que se extraen de una correcta anamnesis y exploración física (88). Se deberán descartar causas de inmunodeficiencias secundarias y de otras causas que pueden simular una IDP ya que hasta el 50% de las infecciones recurrentes en los niños, en realidad son niños sanos (89).

La localización, tipo de infección y patógeno responsable proporciona información valiosa sobre qué tipo de respuesta inmunitaria se encuentra afectada predominantemente (90).

Actualmente existe algoritmos diagnósticos que cualquier profesional de la salud puede utilizar y en caso de encontrarse ante la sospecha de una IDP tanto en niños como adultos deberán remitirse de inmediato con el personal capacitado. Entre los algoritmos clínicos y pruebas complementarias más utilizados son los propuestos por la sociedad europea de inmunodeficiencias ESID(91).

Existen herramientas de detección para uso tanto del público en general como de los médicos, que permiten originar una probable sospecha de IDP, cumpliendo al menos una de las 10 señales de alarma propuestas por JMF (Ver imagen) (16). Sin embargo, existe evidencia que, aunando los antecedentes familiares, retraso en el crecimiento y la necesidad de antibióticos intravenosos, las 10 señales de advertencia no son una prueba útil, porque no incluyen enfermedades que se

presentan con infecciones esporádicas, autoinmunidad, malignidad y auto inflamación (93).

En todos los casos de inmunodeficiencia, son necesarias pruebas de laboratorio complementarias. La organización JMF divide en 4 etapas las pruebas complementarias para diagnosticar IDP(92).

Primera Etapa:

1. Biometría Hemática: permite revelar cualquier defecto grave en la sangre que podría ser causado por una IDP. (Linfopenia, Neutropenia, Trombocitopenia) no es suficiente por sí solo para diagnosticar una IDP.
2. Inmunoglobulinas o Anticuerpos: es la medición de proteínas en suero (IgG, IgA, IgE, IgM) que tienen efectos protectores contra cierto tipo de patógenos. Por sí sola no es suficiente para diagnosticar una IDP e incluso si se cuenta con valores normales no significa que no se cuente con diagnóstico de IDP.

Segunda Etapa:

1. Respuesta específica a anticuerpos (Neumococo, Tétanos y Difteria): miden los niveles de anticuerpos 3 o 4 semanas después de administrar una vacuna para evaluar si el sistema inmunitario responde correctamente. (Estas respuestas deben interpretarse en función de la edad).
2. Marcadores de superficie de linfocitos: Es la medición de marcadores de la superficie de células linfocíticas T y B (CD4,CD8 y CD19,CD20 respectivamente)

Tercera Etapa:

1. Estudios de proliferación de linfocitos: Prueba en la que se utilizan sustancias mitógenas (Fitohematoglutina)
2. Respuesta a la vacuna de neumococo: Mide los niveles de anticuerpo específicos de la cepa del neumococo.
3. Secuenciación de panel de inmunodeficiencias primarias

4. Estrés oxidativo en los neutrófilos (Solo, si está indicada)

Cuarta Etapa:

1. Función y actividad del complemento (CH50 y AH50): Generan la cuantificación completa de las proteínas del complemento. Se utilizan para detectar deficiencias del complemento.
2. IgG subclases: Medición de subclases de IgG
3. Estudios citotóxicos de NK
4. Otros estudios genómicos

Una vez señalado el fenotipo de la IDP, se corroborará el diagnóstico mediante la realización del estudio genético con el fin de identificar la mutación responsable de la IDP. Lamentable en este tipo de estudios no se encuentran en países de vías de desarrollo y suelen ser una causa de retraso en el diagnóstico (93).

1.6 SIGNOS DE ALARMA

El Centro de Referencia de Déficit Inmunitarios Hereditarios (CEREDIH, Centre de Référence Déficit Immunitaires Héritaires), uno de los más calificados en Europa, ha sugerido signos de alarma para IDP tanto en niños como en adultos.

Signos de alarma sugeridos por el Centre de Référence Déficit Immunitaires Héritaires	
<i>Signos clínicos que deben hacer pensar en una IDP en el adulto</i>	
1	Más de 2 otitis por año
2	Más de 2 sinusitis agudas o crónicas en un año
3	Más de 2 meses de tratamiento con antibiótico o necesidad de tratamiento antibiótico por vía intravenosa.
4	2 Neumopatías al año.

5	Diarrea crónica con pérdida de peso.
6	Episodios de fiebre alta, inexplicable
7	Micosis mucocutánea persistente.
8	Dos infecciones graves en un año
9	Un caso de inmunodeficiencia ya conocido en la familia.
10	Manifestaciones autoinmunes o granulomas
11	Infecciones virales de repetición o crónicas (herpes, verrugas, aftas, condilomas, infecciones genitales en la mujer).
12	dilatación de bronquios y/o bronquitis de repetición sin una causa conocida.
Signos clínicos que deben hacer pensar en una IDP en el niño	
1	Infecciones recurrentes de vías respiratorias altas y bajas. -Más de 8 otitis por año en menores de 4 años -Más de 4 otitis por año en niños de más de 4 años de edad.
2	Más de 2 de neumonías o más de 2 sinusitis anualmente
3	Infecciones severas con gérmenes de tipo neumococo, Haemophilus o Neisseria. **Un solo evento de sepsis o meningitis debe ser motivo para sospechar la existencia de IDP.
4	Infecciones recurrentes con un mismo patógeno.
5	Infecciones habituales con evolución inhabitual (diarrea infecciosa persistente, algodoncillo o candidiasis cutánea recidivante).
6	Interrupción del incremento en el peso y la talla o diarrea persistente.
7	Antecedentes heredofamiliares de IDP o signos clínicos que la sugieran.
Fuente: CEREDIH, Le Centre de Référence Déficiés Immunitaires Héritaires [sitio web]. Home. Disponible en http:// www.ceredih.fr/	

1.7 RETRASO EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

A nivel mundial se calcula que un 70-90% de las personas viven con un error innato de la inmunidad (94). Se estima que el diagnóstico tiene una demora promedio de 12.4 años en EUA. Significa que los pacientes con error innato de la inmunidad

sufrirán de consecuencias negativas que pueden afectar su vida personal, social y profesional durante más de una década (95).

En México se estima que hay 10,600 personas viviendo con IDP de los cuales solo 1,213 pacientes están registrados en la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (LASID)(96,97); así, solo el 11.4% de las personas con IDP en México han sido diagnosticadas y reportadas. Este problema es compartido por varios países de América Latina, donde solo el 0.97% del número estimado de personas que viven con IDP están registradas oficialmente (97). Actualmente, hay 6,332 pacientes registrados con IDP. Argentina reporta el mayor número de pacientes, con 2,307 personas registradas (36.43% del total de registros en América Latina), mientras que México, a pesar de ser el tercer país que reporta IDP con 20 centros, tiene 1,213 (19.1% del total registrado) pacientes registrados (96).

El retraso en el diagnóstico de los errores innatos de la inmunidad, desde el inicio de los síntomas contribuye a retrasar la administración de tratamientos específicos, aumentar la morbilidad (infecciones recurrentes, malignidad, enfermedades autoinmunes), mala calidad de vida y mortalidad (98). La demora diagnóstica también tiene un impacto negativo en los sistemas de salud debido al uso inadecuado de los recursos de salud, se estima que los costos por cada paciente no diagnosticado con IDP tienen un promedio de \$ 102,552 (€ 75,587.40) anualmente, mientras aquel con un diagnóstico y tratamiento adecuado generaron un ahorro promedio de \$ 79,942 (€ 589,223) por paciente por año (99).

Una de las causas más frecuentes de retraso en el diagnóstico inicial es el tiempo que tardan los pacientes en acceder a los servicios de urgencias. Este fenómeno, no solo tiene una gran influencia en el pronóstico en IDP si no en enfermedades neoplásicas y puede verse influido por contexto socioeconómico y por características específicas de la enfermedad (100). Otras de las causas frecuentes para la demora en el diagnóstico, son las manifestaciones iniciales no infecciosas (Malignidad, Autoinmunidad, Alergia, dimorfismos) así como la diferente exposición y presión de una serie de patógenos que pueden alterar la presentación de las IDP conocidas en Latinoamérica (101,102,103). Si bien en países desarrollados no es

una problemática, en Latino América solo algunos centros de referencia especializadas cuentan con pruebas de laboratorio inmunológico específicos para el diagnóstico de los errores innatos de la inmunidad y el resto de los centros cuenta con laboratorio básicos inmunológicos como niveles de inmunoglobulina, recuento de linfocitos, niveles de vacuna de antígeno proteico y CH50. (103,104,105). Por último, y no menos importante la falta de consciencia entre los trabajadores de la salud con los EII como un probable diagnóstico diferencial en infecciones recurrentes y no considerarlas como proceso normal de la infancia (103).

Existen varias herramientas para sensibilizar la conciencia al estar ante un probable error innato de la inmunidad como las “10 señales de alarma” y programas educativos para aumentar el diagnóstico y la atención oportuna en estos pacientes (106,107). El papel de las campañas y programas educativos han sido críticos para conducir al médico de primer contacto hacia un mayor diagnóstico de estas enfermedades tan heterogéneas (99,108).

1.8 TRATAMIENTO

Al tener una amplia variedad de manifestaciones clínicas, como posibles complicaciones no existe un tratamiento específico para todos los errores innatos de la inmunidad, sin embargo, las causas infecciosas al ser una de las principales causas de mortalidad en este tipo de pacientes, se hace énfasis en tratamientos que disminuyan la frecuencia y gravedad de estas (109, 110). Hablaremos brevemente de cada modalidad terapéutica:

Uso de Gammaglobulina

Es la extracción del plasma de al menos 1000 donantes; en donde, aíslan la inmunoglobulina IgG. Es considerada la piedra angular de tratamiento de las inmunodeficiencias con defectos en la producción de anticuerpos o linfocitos B. El primer uso de la terapia de reemplazo de IgGIM fue iniciado por el Coronel Ogden Bruton en 1952 en un niño de 8 años, con diagnóstico de agammaglobulinemia ligada al X; La adherencia fue deficiente debido a la incomodidad de las inyecciones

en el músculo. Actualmente existe la forma intravenosa y subcutánea con eficacia global similar (111).

Vacunas

Se recomienda de manera general, evitar la aplicación de agentes vivos atenuados, como la BCG, sabin oral, rotavirus, sarampión, parotiditis, rubéola y varicela principalmente en pacientes con trastornos en células T y B. Se deberá individualizar la administración de vacunas dependiendo del error innato de la inmunidad que padezca el paciente. Dado que las infecciones condicionan el pronóstico final de la mayoría de las IDP, las prácticas profilácticas claramente son esenciales. Desafortunadamente, mucha de la información publicada sobre la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de las vacunas individuales en pacientes con diferentes IDP es insuficientes o inexactas (112,113).

Profilaxis Antibiótica

El uso de antibióticos de manera profiláctica dependerá al trastorno específicos de las IDP. En el caso de IDP predominantemente por anticuerpos deberá brindarse cobertura para *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, a pesar de la terapia de reemplazo con IGIV. En el caso de IDP con afectación de células T también puede ser necesaria una terapia antimicótica profiláctica (114).

Trasplante de células madre hematopoyéticas

Es considerada el tratamiento definitivo para ciertos grupos de inmunodeficiencias en las últimas 4 o 5 décadas. Desde 1968 se reporta el primer trasplante exitoso para un paciente con inmunodeficiencia combinada severa. El uso cada vez mayor de regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida podrían ser la mejor estrategia para asegurar la reconstitución inmune completa con un solo procedimiento (115).

Terapia génica

Es la transducción retroviral o lentiviral de células madre y progenitoras hematopoyéticas autólogas. Esta terapia ha tratado con éxito varias IDP, incluida

SCID asociada a ADA, SCID ligada al cromosoma X, SCID por defecto en Artemisa, el síndrome de Wiskott-Aldrich, la enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X y LAD-1. En general, la terapia génica para las IDP ha progresado en las últimas décadas para ser igual o mejor que el HSCT alogénico en términos de eficacia y seguridad (115,116)

CAPÍTULO 2: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A nivel nacional en el año 2021 el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) brindó un total de 86,533 consultas de Alergia e Inmunología Clínica (Adultos 83,365 y Consulta Pediátrica 3,168).

La zona Oriente de la Ciudad de México está conformada por 10 hospitales, de los cuales 7 corresponden a primer nivel, 2 de segundo nivel y 1 de tercer nivel, el Hospital Regional General I. Zaragoza (HRGIZ), cubrió el 100% de las consultas de alergia e inmunología en adultos y pacientes pediátricos.

En el servicio de alergia e inmunología del HRGIZ se registraron 6,582 consultas, de las cuales 3,445 correspondieron a pacientes adultos y un total de 3,137 en población pediátrica.

En México se estima que debería haber 10,600 casos con diagnóstico de IDP de los cuales en toda la república (20 centros) se reportan solo 1,213 casos. Es alarmante saber que el 80% no cuenta con un diagnóstico y un tratamiento lo que se traduce a un impacto perjudicial en la morbilidad, así como en los costos de los sistemas de salud. Según datos del INEGI 2021, ISSSTE atiende el 8.8% de la población, por lo tanto, se deberían diagnosticar 933 pacientes a nivel nacional, de los cuales, 33 pacientes deberían ser diagnosticados anualmente en el HRGIZ.

Debido a la alta tasa de morbi-mortalidad se considera de vital importancia conocer los probables factores que influyen en que no se estén diagnosticando estos pacientes tentativos que corresponderían al Hospital Regional General Ignacio Zaragoza ISSSTE.

CAPÍTULO 3: JUSTIFICACIÓN

En la actualidad no contamos con un registro que determine la incidencia o prevalencia de IDP para el derechohabiente HRGIZ. El presente trabajo es el primer estudio en nuestro hospital.

El conocer la prevalencia y factores asociados a un diagnóstico tardío de las IDP en el HRGIZ, facilitará implementar estrategias que nos permitan identificar y referir de forma oportuna a pacientes con sospecha de error innato en la inmunidad, para así poder intervenir de forma oportuna y disminuir la morbi-mortalidad de dichos pacientes.

CAPÍTULO 4: OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Describir la situación epidemiológica de los errores innatos de la inmunidad en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza

4.2 Objetivos específicos

1. Identificar la **frecuencia** de pacientes con errores innatos de la inmunidad en el servicio de alergia e inmunología del HRIGZ
2. Describir las **manifestaciones más frecuentes** en pacientes con errores innatos de la inmunidad.
3. Determinar el **tiempo transcurrido** entre el inicio de las manifestaciones clínicas y el diagnóstico certero.
4. Listar **unidades de referencia** de los pacientes con IDP que ingresen al HRGIZ.
5. Enunciar **las complicaciones** más frecuentes en este grupo de pacientes.

CAPÍTULO 5: METODOLOGÍA Y MÉTODOS

Diseño y tipo de estudio

El presente estudio fue retrospectivo, observacional y descriptivo. Después de la recolección de datos, se resumió la información mediante un análisis estadístico descriptivo para llegar a una conclusión. Se menciona que este estudio fue de tipo observacional porque los factores estudiados no fueron controlados y se limitó a la recopilación de los datos y su análisis. Es importante mencionar que este estudio fue retrospectivo porque los datos se retomaron y fueron recolectados del expediente clínico físico dentro del Hospital Regional General “Ignacio Zaragoza ISSSTE”.

Población de estudio

Se estudiaron todos los pacientes con el diagnóstico de error innato de la inmunidad del servicio de alergia e inmunología clínica en el Hospital Regional General “Ignacio Zaragoza ISSSTE”, en el periodo comprendido de enero 2006 a marzo 2022.

Universo de estudio

Todos los pacientes registrados con el diagnóstico de Inmunodeficiencia Primaria en el Hospital Regional General “Ignacio Zaragoza ISSSTE”, en Ciudad de México, durante el periodo de enero 2006 a marzo 2022.

Criterios de inclusión.

- Pacientes de ambos sexos
- Diagnóstico clínico y/o molecular de IDP, establecido de acuerdo con los criterios clínicos de la ESID 2015.

Criterios de exclusión.

- Datos clínicos insuficientes para diagnóstico de error innato de la inmunidad.
- Pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencias secundarias.

Criterios de eliminación.

- Expediente clínico incompleto al momento de la evaluación.

Tipo de muestreo

Debido a la selección de la muestra a partir de los criterios de inclusión y exclusión, ésta es no probabilística, aleatoria, y por conveniencia.

Descripción operacional de las variables

Nombre variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
Edad	Edad cronológica en años cumplidos al momento del ingreso	Cuantitativa continua	<i>Años cumplidos</i>
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Cualitativa dicotómica	(1) Masculino (2)Femenino
Antecedentes familiares	Presencia de parientes biológicos conocidos con diagnóstico de error innato de la inmunidad	Cualitativa Dicotómica	(0) No (1) Si
Consanguinidad	Relación familiar existente entre las personas que descienden una de otra o de un tronco común	Cualitativa Dicotómica	(0) No (1)Si
Edad de inicio de síntomas	Edad cronológica en meses cumplidos al momento del inicio de la sintomatología por la cual busca atención médica	Cuantitativa continua	Meses

Edad diagnóstico	de	Edad cronológica en meses cumplidos al momento del diagnóstico clínico de IDP.	Cuantitativa continua	Meses
Motivo referencia	de	Condición médica por la cual un médico envía a un paciente a otro médico para que le brinde servicios adicionales de atención de la salud.	Cualitativa policotómica	(0)Enf. respiratoria (1)Enf. infecciosas (2)Enf. Neurológicas (3)Enf. Dermatológicas (4) IDP
Unidad referencia	de	Unidad hospitalaria de menor nivel de atención que envía a otro hospital de mayor capacidad resolutive.	Cualitativa Dicotómica	(0) ISSSTE (1) Externo
Unidades referencia ISSSTE	de del	Unidad hospitalaria ISSSTE de menor nivel de atención, que envía a otro hospital de mayor capacidad resolutive.	Cualitativa policotómica	(1)Balbuena (2)Morelos (3) Oriente (4) Moctezuma (5) Iztapalapa (6) Morelos y Pavón (7) Iztapalapa II (8) Ermita Zaragoza (9) Leonardo y Nicolás Bravo (10) Otras
Manifestaciones iniciales		Relación entre los signos y síntomas con los que se presenta inicialmente una enfermedad determinada.	Cualitativa policotómica	(1) Fiebre (2)Respiratorio (3) Gastrointestinal (4) Caída tardía de cordón umbilical (5) Genito-urinarias (6) Dermatológicas (7) Abscesos (8) Articulares (9) Neurológicas (10) Reacción adversa a las Vacunas

Número de hospitalizaciones	Número total de internamientos en una institución.	Cuantitativa discreta	(0)0-2 (1)2-4 (2)4-6 (3)6-8
Desenlace	Condición clínica presente en la que se encuentra el paciente tomando en cuenta la evolución desde el momento del diagnóstico.	Cualitativa policotómica.	(0) Mejoría (1) Defunción (3) Abandono de tratamiento
Complicaciones	Problema(s) clínico que se presenta durante el curso de una enfermedad generando un agravamiento.	Cualitativa policotómica	(1)Bronquiectasias (2)Neumatocéle (3)Linfoma (4)Autoinmunidad (5)Granulomas (6) Enfermedad intestinal (7) Otros
Sobrevida	Tiempo transcurrido en años desde la fecha de diagnóstico hasta el momento actual.	Cuantitativa policotómica	Años (0)1-5 años (1)5-10 años (2)10-15 años (3)15-20 años (4) >20 años
Comorbilidad	Presencia de dos o más enfermedades al mismo tiempo en una persona	Cualitativa policotómica	(1) Enfermedades autoinmunes (2) Enfermedades Atópicas (3) Enfermedades Oncológicas (4)Otras
Tratamiento	Conjunto de medios cuya finalidad es la curación o el alivio de las enfermedades o síntomas.	Cualitativa dicotómica	(1)Profilaxis ATB (2) IGIV (3) IGSC

			(4) TCMH (5) GM-CSF (6) Otros
--	--	--	-------------------------------------

Técnicas y procedimientos a emplear.

Se realizó la búsqueda en los registros del archivo clínico del Hospital Regional General “Ignacio Zaragoza ISSSTE”, se identificó a todos los pacientes que contaban con el diagnóstico de inmunodeficiencia primaria (D89.1) según la clasificación internacional de enfermedades (CIE-10). De estos, se seleccionó a todos aquellos que hayan cumplido además, con los criterios clínicos ESID 2014 y/o se hayan realizado pruebas moleculares, en el periodo comprendido de 2017 a julio del 2022. Se revisaron los expedientes clínicos en búsqueda de las siguientes variables: *Género, edad, antecedente de abortos, consanguinidad, fecha de inicio de síntomas, fecha de diagnóstico, tipo y subtipo de IDP de acuerdo con la clasificación IUIS 2017, hospitales de referencia, motivo de referencia, manifestaciones clínicas, historia de atopia, comórbidos, características de laboratorio (Inmunoglobulinas), profilaxis con antibioterapia, uso de gammaglobulina intravenosa o subcutánea, y desenlace*. Se recogieron los datos y se vació la información en una base de datos en Microsoft Excel 2017. Posteriormente se realizó el análisis estadístico mediante el software SPSS versión 2022.

Procesamiento y análisis estadístico

Posterior a la recolección de la información fuente, se realizó un análisis unifactorial mediante tablas 2x2 para la comparación de frecuencias por medio chi cuadrado (χ^2) o prueba exacta de Fisher, para variables cualitativas con un nivel de confianza del 95%, la significancia estadística se estableció mediante el valor de $p \leq 0.05\%$.

CAPÍTULO 6: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

RESULTADOS

Inicialmente se contó con un universo de estudio de 41 pacientes, mismos que contaban con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria de acuerdo con la clasificación de CIE-10 (D84.9). Sin embargo, sólo **10 pacientes** cumplieron con los criterios de ingreso (n=10), de los cuales, **7 fueron menores de 16 años (70%)**, que para fines de esta investigación se catalogarán como menores de edad y **los 3 restantes, adultos (30%)**. Ver anexo 1.

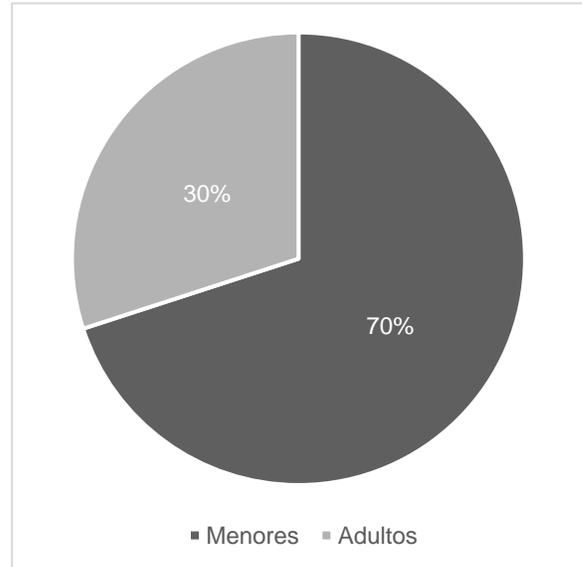


Gráfico 1: Distribución de muestra por edad

Del total de la muestra (n=10) el **60% correspondió al sexo masculino (n=6)** y el **40% restante al género femenino (n=4)**. Con una relación entre sexos de 1.5:1 mujeres.

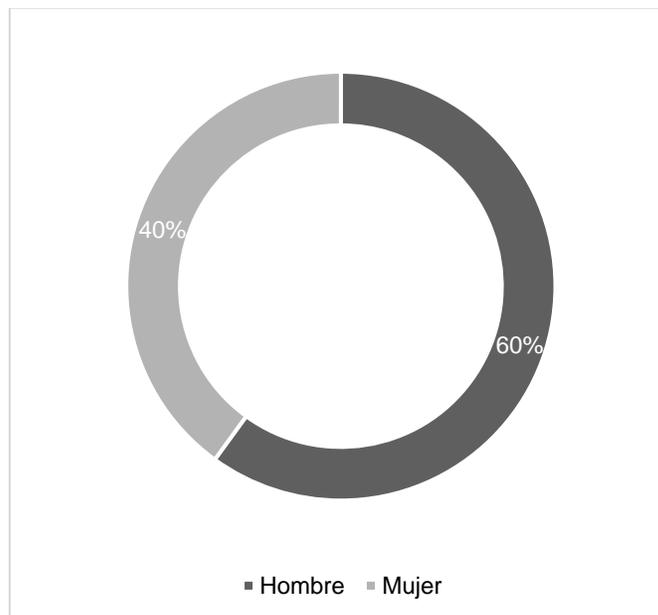


Gráfico 2: Clasificación según género

Respecto a los factores de riesgo, durante la investigación se encontró **antecedente de consanguinidad** en el 10% de la muestra (n=1); **aborto materno previo** en el 20% (n=2) y **antecedentes heredofamiliares de IDP** en el 30% (n=3). Sin embargo, no hubo una correlación positiva entre el diagnóstico de IDP y la consanguinidad de los padres (OR=2,68, IC 95%: 1,07-6,70). De igual forma, no hubo una correlación positiva entre el diagnóstico de IDP y aborto materno de los padres (OR=2,68, IC 95%: 1,07-6,70).

Clasificación de IDP según IUIS 2019	Consanguinidad n= 10 (%)	Abortos maternos previos n= 10 (%)	AHF con IDP n= 10 (%)
Inmunodeficiencias combinadas (celular y humoral) n= 1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas n=3	0 (0%)	0 (0%)	2 (20%)
Inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos n= 5	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)
Enfermedades autoinflamatorias n= 1	0 (0%)	1 (0%)	0 (0%)

IDP: Inmunodeficiencias primaria **AHF:** Antecedentes heredofamiliares con diagnóstico de IDP.

Los pacientes con IDP se distribuyeron según la clasificación IUIS 2019 en 10 categorías diferentes, de las cuales el grupo de las **inmunodeficiencias predominantemente por anticuerpos** fue el más numeroso, con un total de 5 pacientes (50%). El subtipo con mayor prevalencia fue la **deficiencia de subclases de IgG**, con 3 pacientes (30%), seguida de **inmunodeficiencia común variable y agammaglobulinemia ligada al cromosoma X**, con 1 registro cada una. Otros diagnósticos fueron **ataxia telangiectasia** (20%), **HIES-AD** (10%), **SCID** (10%) y **Fiebre mediterranea familiar** (10%).

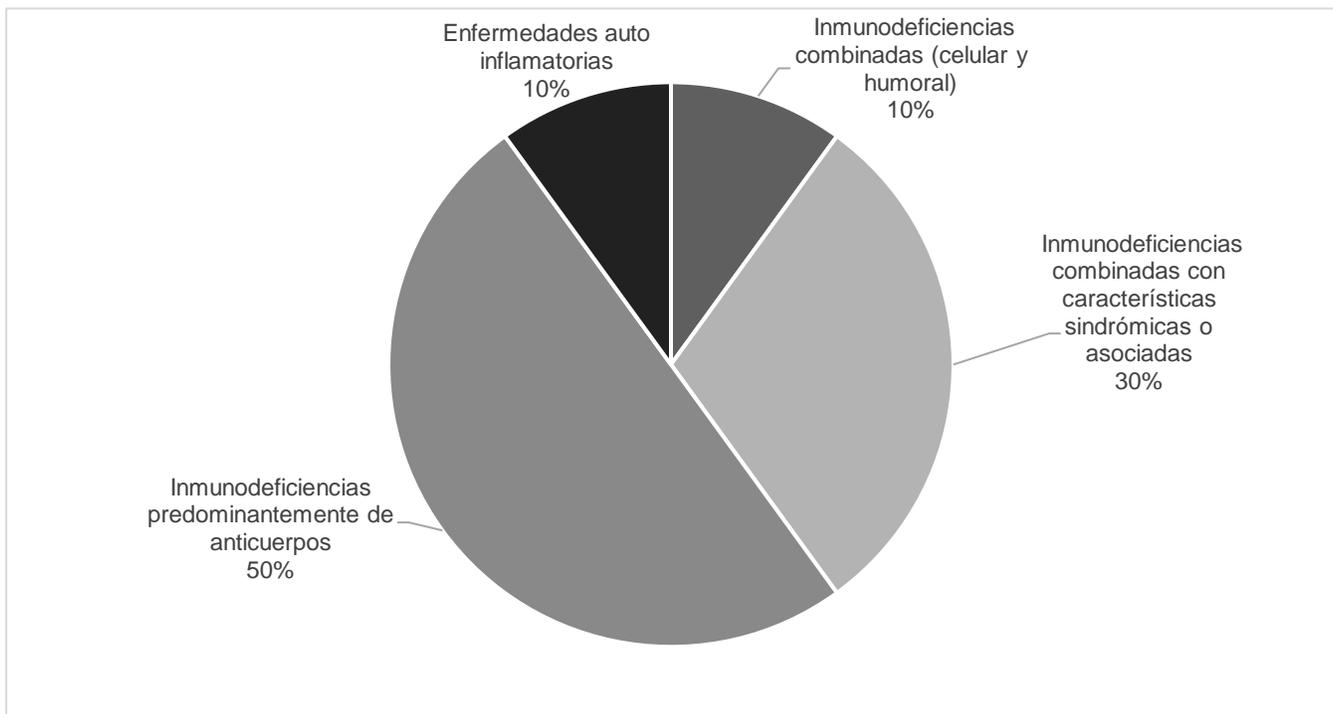


Gráfico 3: Distribución de la muestra según el grupo de IDP diagnosticado.

En nuestro estudio el **promedio de edad de inicio de síntomas** fue de 7.7 años (mínima de 1 mes de vida y máxima de 46 años); El **tiempo promedio de edad al diagnóstico** de forma global fue de 15.5 años (mínima 12 meses y máxima de 48 años). El **diagnóstico se realizó de una forma más tardía** para los defectos predominantemente de anticuerpos con un promedio de 27 años y menor para el grupo de “Otras IDP” con 4 años en promedio.

Edad al inicio de los síntomas					
Edad de inicio de los síntomas	<i>Promedio (meses)</i>	<i>Mediana (meses)</i>	<i>Tiempo mínimo (meses)</i>	<i>Tiempo máximo (meses)</i>	<i>DE (σ) (meses)</i>
Inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos (n=5)	168.4	60	2	552	224.28
Otras IDP* (n=5)	17.6	2	1	48	22.67
GLOBAL (n=10) (meses)	93	42	1	552	170.01

IDP: inmunodeficiencia primaria, DE: Desviación estándar, Otras IDP*: Inmunodeficiencia combinada severa (Humoral y celular) + Síndrome Autoinflamatorio + Inmunodeficia características sindrómicas o asociadas a un síndrome.

Edad al momento del diagnóstico					
Grupo IDP según IUIS 2019	<i>Promedio (meses)</i>	<i>Mediana (meses)</i>	<i>Tiempo mínimo (meses)</i>	<i>Tiempo máximo (meses)</i>	<i>DE (σ) (meses)</i>
Inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos (n=5)	324	276	96	576	235.60
OTROS (n=5)	48	36	12	84	29.39
GLOBAL (n=10) (meses)	186	96	12	576	214.97

IDP: inmunodeficiencia primaria, DE: Desviación estándar, Otras IDP*: Inmunodeficiencia combinada severa (Humoral y celular) + Síndrome Autoinflamatorio + Inmunodeficia características sindrómicas o asociadas a un síndrome.

Respecto a los **síntomas iniciales de etiología infecciosa con los que debutaron los pacientes**, los que tuvieron mayor prevalencia fueron neumonía y gastroenteritis en un 60% (n=6) cada uno, seguido de cuadro de faringitis en el 50% (n=5), Otitis Media con un 40% (n=4), sinusitis, meningitis y abscesos en un 20% (n=2), por último, sepsis se reportó en solo un 10% (n=1).

Dentro de las **manifestaciones de etiología no infecciosa**, se reportó el antecedente de atopia en un 90% (n=9), sintomatología de autoinmunidad en un 10% (n=1) al igual que reacción a vacuna BCG y urticaria. Las manifestaciones atópicas incluyeron asma en el 30% (n=3), eccema en un 10% (n=1), alergia alimentaria en el 30% (n=3) y rinitis alérgica hasta en el 50% (n=5).

Manifestaciones clínicas iniciales en pacientes con inmunodeficiencias primarias		n (%)
Infecciosas	Neumonía	6 (60%)
	Gastroenteritis	6 (60%)
	Faringitis	5 (50%)
	Otitis Media	4 (40%)
	Sinusitis	2 (20%)
	Abscesos	2 (20%)
	Meningitis	2 (20%)
	Infección de vías urinarias	1 (10%)
	Infección de piel	1 (10%)
	Sepsis	1 (10%)
Atopia		9 (90%)
Autoinmunidad		1 (10%)
Otros	Reacción a BCG	1 (10%)
	Urticaria	1 (10%)

Desglosando las manifestaciones clínicas infecciosas, los sitios de infección más frecuentes registrados fueron: a nivel de la vía aérea inferior un 60% (n=6), afectación gastrointestinal en el 60% (n=6), seguido de infecciones recurrentes a nivel de vía aérea superior en el 40% de los casos (n=4). De igual forma, se reportó infección a nivel de sistema nervioso central en el 20% (n=2). También estuvieron presentes infecciones a nivel de sistema urinario con un 10% (n=1) y cutáneo en el mismo porcentaje.

Sitio de infección	n	%
Sistema nervioso central	2	20%
Vía aérea superior, oídos y senos paranasales	4	40%
Vía aérea inferior (Pulmones)	6	60%
Tracto gastrointestinal	6	60%
Sistema urinario	1	10%
Infección cutánea/ósea	1	10%

De los pacientes evaluados (n=10) se registraron un total de 29 hospitalizaciones lo que representa 2.9 hospitalizaciones por paciente (media 2.9 DE \pm 1.9). De estos, los que fueron hospitalizados con mayor frecuencia fueron los que contaban con el diagnóstico de agammglobulinemia y SCID. Importante mencionar, que sólo el 20% de los pacientes ingresaron a terapia intensiva (n=2) previo a su diagnóstico.

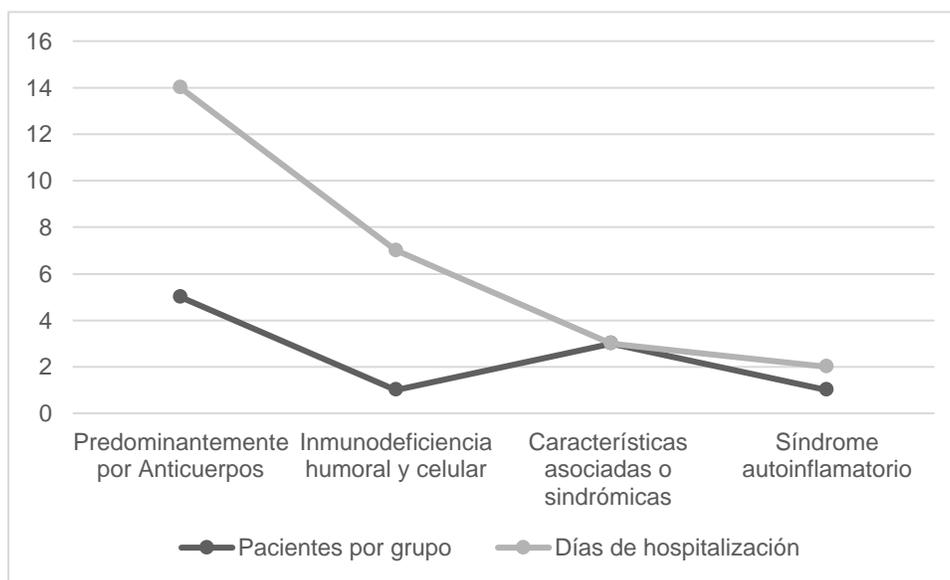
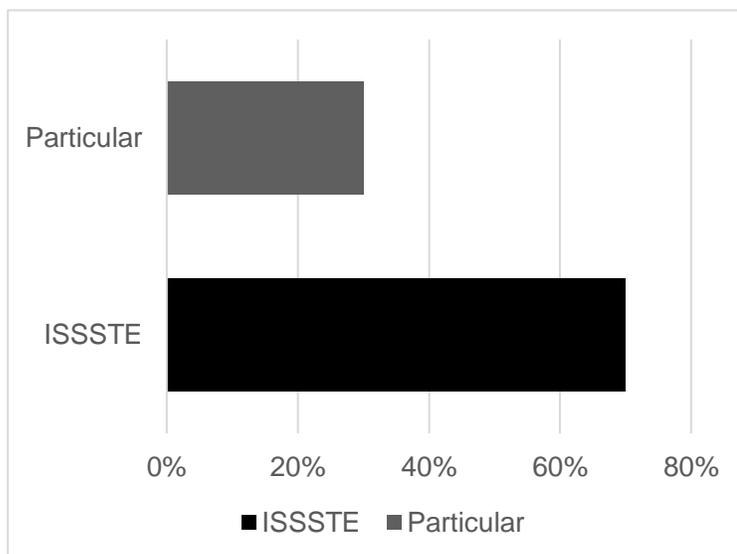


Gráfico 4: Días de hospitalización previo al diagnóstico según el grupo de IDP



Respecto al **hospital de referencia**, el 70% (n=7) de los pacientes referidos a nuestro hospital fueron procedentes de unidades correspondientes al ISSSTE con el restante 30% (n=3) originarios de medio privado.

Gráfico 5: Hospital de referencia

Es importante señalar, que del 70% referido, sólo el 30% (n=3) pertenecen a **unidades zonificadas** a la zona oriente de nuestro hospital. El resto de los pacientes pertenecieron a unidades ISSSTE no zonificadas en un 40% (n=4).

Hospital de referencia	n (%)	Motivo de referencia
<i>Balbuena *</i>	2 (20%)	Deficiencia de subclases IGG3
		Sospecha de Sx de Sjögren
<i>Centro Médico 20 noviembre</i>	1 (10%)	IDCV
<i>Roberto Nettel Flores</i>	1 (10%)	Agammaglobulinemia ligada al X
<i>Valle de Aragón</i>	2 (20%)	Marcha atáxica
		Aftas orales
<i>José María Morelos y Pavón *</i>	1 (10%)	Asma refractaria
<i>Particular</i>	3 (30%)	SCID
		Sx autoinmune
		HIES-AD

*Hospitales ISSSTE zonificados a la zona oriente.

De nuestra muestra, el 60% (n=6) ya contaba con diagnóstico específico de IDP al momento de la referencia.

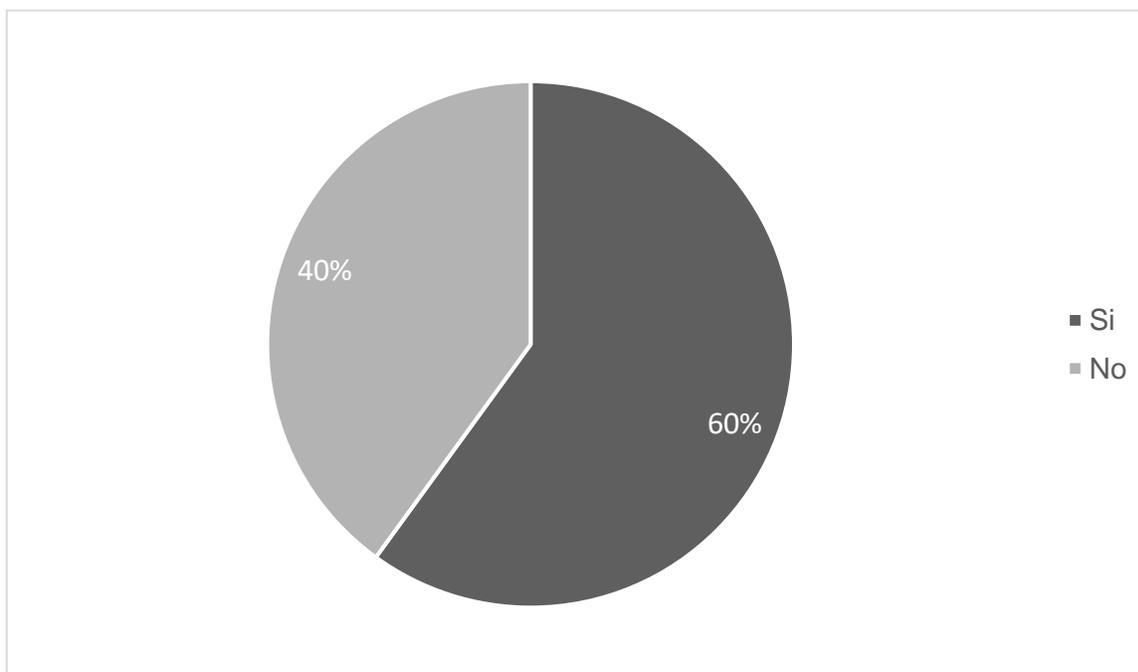


Gráfico 6: Pacientes que contaban con diagnóstico de IDP al momento de la referencia

Se pudo observar que, englobando a los pacientes de acuerdo a las **manifestaciones clínicas que fueron motivo de referencia**, la segunda causa más frecuente fue las enfermedades infecciosas en un 20% (n=2).

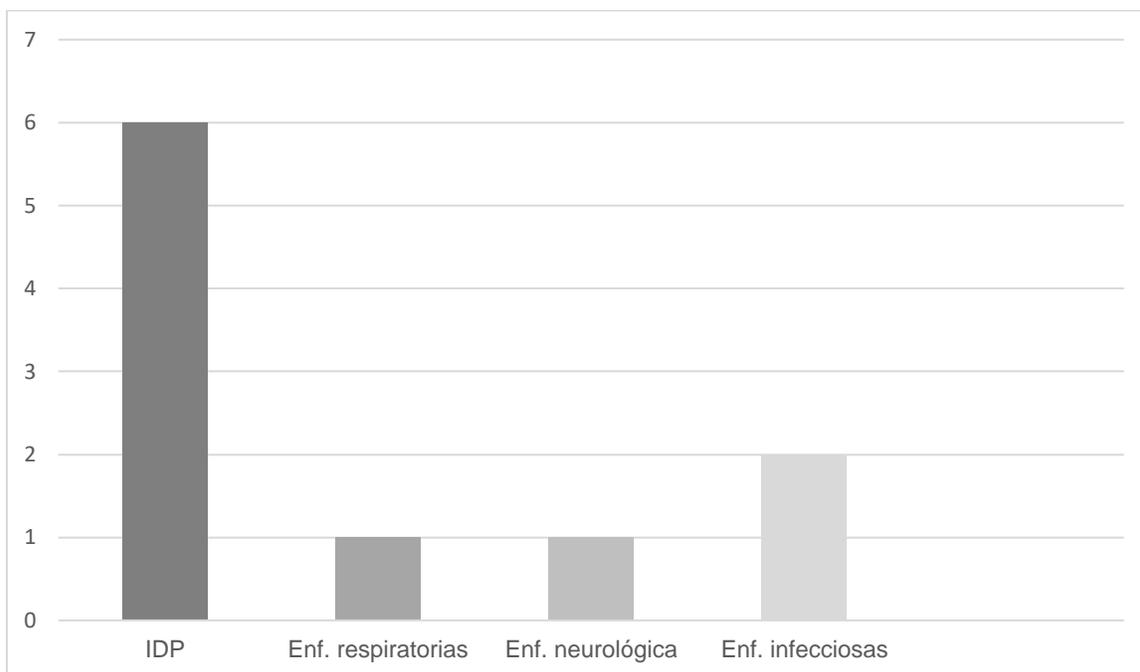


Gráfico 7: Motivo de referencia de acuerdo a manifestaciones clínicas.

El 70% (n=7) de nuestros pacientes **son tratados con terapia de reemplazo con inmunoglobulina por vía intravenosa**; Al momento del estudio, ningún paciente se encuentra en protocolo de trasplante. Del total de la muestra, al 80% (n=8) se administra profilaxis antibiótica.

Clasificación de IDP	IGIV n (%)	Profilaxis ATB n (%)
Inmunodeficiencias combinadas (celular y humoral) (n=1)	n= 1 (10%)	n= 1 (19%)
Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas (n= 3)	n= 3 (30%)	n= 3 (30%)
Inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos (n= 5)	n= 3 (30%)	n= 4 (40%)
Enfermedades autoinflamatorias (n=1)	n= 0 (0%)	n= 0 (0%)
TOTAL	n= 7 (70%)	n= 8 (80%)

IDP: Inmunodeficiencias primarias, **IGIV:** Inmunoglobulina Intravenosa, **ATB:** Antibióticos.

Las comorbilidades que con mayor frecuencia se reportaron en los pacientes fueron: desnutrición crónica en el 30% (n=3), seguida de hipertensión arterial sistémica y asma en el 20% (n=2); Otras comorbilidades fueron manifestaciones alérgicas y autoinmunes, reportando rinitis alérgica en el 10% (n=1) al igual que en tiroiditis autoinmune.

Ahora bien, al momento del estudio, sólo el 40% (n=4) de los pacientes no presentaron complicaciones. En el 60% restante, las **complicaciones pulmonares** se encontraron en el 40% (n=4), de las cuales las bronquiectasias constituyeron el 75% (n=3) en dicho grupo. Afortunadamente, en nuestro hospital, ningún paciente con diagnóstico de IDP ha fallecido.

Comorbilidades y complicaciones en pacientes con inmunodeficiencias primarias			n (%)
Comorbilidades	<i>Endocrinológicas</i>	Hipotiroidismo	1 (10%)
		Diabetes Mellitus	1 (10%)
	<i>Hematológicas</i>	Mielofibrosis	1 (10%)
		HAS	2 (20%)
	<i>Alérgicas</i>	Asma	2 (20%)
		Rinitis Alérgica	1 (10%)
	<i>Autoinmunes</i>	Tiroiditis Autoinmune	1 (10%)
	<i>Desnutrición Crónica</i>		3 (20%)
	<i>Neurológicas</i>	Epilepsia	1 (10%)
		Esclerosis temporal bilateral	1 (10%)
Complicaciones	<i>Pulmonar</i>	Secuela postinfecciosa	1 (10%)
		Bronquiectasias	3 (30%)
	<i>Esqueleticas</i>	Fracturas	1 (10%)
	<i>Infecciosas</i>	Tb intestinal	1 (10%)
	<i>Malignidad</i>	Linfomas	0 (0%)

HAS: Hipertensión arterial sistémica. **Tb:** Tuberculosis intestinal.

DISCUSIÓN

Uno de los hallazgos de este trabajo fue encontrar una **diferencia significativa en cuanto a sexo y su incidencia en las IDP**. Predomina el grupo masculino con una relación 1.5:1 mujeres. Considero que un factor que podría estar implicado sería que las condiciones ligadas al cromosoma X predominan en este género; Sin embargo, la proporción por sexo no se invirtió en la población adulta mayor de 30 años (Relación M:H 2:1), coincidiendo con lo descrito en la bibliografía (96, 117,118).

Hablando de los **factores de riesgo**, algunos estudios consideran que el antecedente familiar de IDP, junto con la necesidad de antibióticos intravenosos, son uno de los factores más importantes para la sospecha de IDP, en nuestro estudio se observó que sólo el 30% de nuestros pacientes contaban con dicho antecedente, observando poca correlación en comparación con lo que se reporta en la literatura. A pesar de que la consanguinidad es considerada también un factor de riesgo, principalmente en el norte de África y Asia (Egipto e Irán respectivamente) (119), en nuestra revisión solo un caso contaba con el antecedente de consanguinidad.

Por otro lado, de acuerdo con **la clasificación**, el grupo mayormente identificado fue el de las *inmunodeficiencias predominantemente por anticuerpos*, las PAD tuvieron una frecuencia del 50% del registro total, seguido de trastornos que afectan la inmunidad celular y humoral en el 10%, siendo coherente con la información derivada de otros registros internacionales y nacionales (96, 97,119).

A diferencia del estudio de Bahrami en 2020, en nuestra serie de **casos el subgrupo identificado con mayor frecuencia** fue la *deficiencia de subclases de IgG* reportado en el 30% de los casos, en comparación con ellos, en quienes se identificó la deficiencia selectiva de IgA en el 66% y SCID en el 14% como los subgrupos más frecuentes (122).

Analizando la **manifestación clínica inicial más común**, encontramos que los *procesos infecciosos* (como neumonía) fueron la manifestación más frecuente con

un 60%, seguida de infecciones a nivel gastrointestinal. Respecto al grupo **más frecuentemente asociado a manifestaciones infecciosas**, hallamos que fue *predominantemente por anticuerpos*, alcanzando tasas hasta del 56%, en el grupo de *características asociadas o sindrómicas* del 22% y en de *inmunodeficiencia humoral y celular* hasta del 33%, contrastando con otros estudios a nivel nacional, como el de Lugo Reyes en 2016, donde reportan que las manifestaciones infecciosas se presentaron hasta en un 95% en la mayoría de defectos de grupo (102).

Otras manifestaciones clínicas iniciales que deben considerarse importantes, es la separación tardía del cordón umbilical y reacción adversa a vacunas. En nuestra serie solo un paciente presentó antecedente de reacción adversa ante la aplicación de la vacuna BCG (BCGitis), a diferencia de lo reportado por A. Bahrami en el 2020 (118).

En nuestra revisión, las **complicaciones** encontradas con mayor frecuencia fueron *las bronquiectasias* hasta en el 75%, en comparación con lo reportado por Shendi Hiba et al. en 2022, donde reportaron que las complicaciones presentadas fueron las neoplasias (123).

El **promedio de días de hospitalización previo al diagnóstico** fue de 2.9 DE \pm 1.9. Los grupos de IDP con mayor frecuencia que se hospitalizaron en nuestro estudio fueron *inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos (ALX)* y *con defectos combinados (SCID)*. Coincidiendo con una serie de casos de García Torres en el 2020, donde también se reportó que el grupo de las inmunodeficiencias predominantemente por anticuerpos (IDCV e Hiper IgM) fue el predominante (22).

El retraso en el diagnóstico se considera un problema, dado que afecta negativamente la morbimortalidad de los pacientes (8, 91). En un estudio de cohorte realizado en Minnesota, EUA, de 1976-2006, reportaron una mediana de retraso en el diagnóstico general de 4.7 años (124). En nuestro estudio el retraso en el diagnóstico encontrado fue de 15.5 años, con un rango de 12 a 48 meses.

Analizando otros factores a tomar en cuenta y que pueden influir en el diagnóstico tardío, sería el nivel de conocimientos en médicos no inmunólogos acerca de las IDP. Beatriz Costa-Carvalho y colaboradores en el 2017 presentan una revisión titulada *“Desafíos latinoamericanos en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de inmunodeficiencia primaria”* (7), en donde se retrata el escenario de inmunodeficiencias primarias en Latinoamérica estudiando causas que permiten o atrasan un diagnóstico oportuno. Reportan que una de las causas más frecuentes para la demora en el diagnóstico son las manifestaciones iniciales no infecciosas (Malignidad, autoinmunidad, alergia, dimorfismos) así como la diferente exposición e impacto de una serie de patógenos que pueden alterar la presentación de las IDP. Si bien en países desarrollados no representa un factor de impacto, a nivel Latinoamérica solo algunos centros de referencia especializados cuentan con pruebas de laboratorio inmunológico necesarias para el diagnóstico de las IDP; El resto de los centros sólo cuenta con exámenes de laboratorio inmunológicos básicos (niveles de inmunoglobulina, recuento de linfocitos, niveles de vacuna de antígeno proteico y CH50). (7, 22, 103,104).

Los derechohabientes con diagnóstico de IDP **son provenientes de unidades ISSSTE** hasta en el 70%, sin embargo, de este porcentaje, sólo el 30% pertenecen a unidades zonificadas a la zona oriente de nuestro hospital. En cuanto al motivo de referencia, es de suma importancia mencionar que el 60% **ya contaban con el diagnóstico de IDP**, seguido de causas infecciosas, coincidiendo con lo descrito en la literatura (A. Bahrami, 2020) (93,118).

Llama la atención que solo ciertas sedes a nivel nacional tienen un servicio de trasplantes, en otros casos, se recurre a hospitales de otras entidades, para tener acceso a dicha terapia, siendo de vital importancia puesto que se han estimado tasas de supervivencia de hasta del 73 % posterior al TCMH (21, 22). En nuestra sede, a pesar de que no se cuenta con una unidad de trasplantes, hasta el momento se registra una tasa de supervivencia del 100%, pero más de la mitad de los

pacientes presentan alguna complicación a pesar del **tratamiento profiláctico con ATB e IGIV.**

Lo mencionado previamente, podría sugerir que, a pesar de un tratamiento óptimo, la evolución no es completamente satisfactoria, reforzando aún más la importancia del diagnóstico temprano en estos pacientes para brindar la mejor calidad de vida posible (22, 105).

CAPÍTULO 7: CONCLUSIONES

El grupo de IDP predominantemente de anticuerpos es el que presenta mayor prevalencia, seguido de inmunodeficiencias con características específicas o relacionadas.

Las principales manifestaciones clínicas presentadas son las infecciosas, seguidas de las alérgicas.

En nuestra revisión el retraso en el diagnóstico presentó una media de 15.5 años similar a lo reportado en otras investigaciones.

El diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado son los dos componentes clave para aumentar la supervivencia y la calidad de vida en estos pacientes.

Es fundamental concientizar y sensibilizar a los médicos de primer contacto sobre las IDP mediante un programa de educación integral.

Debería considerarse trabajar en red con otros centros, para la implementación de técnicas de laboratorio especializadas.

Se necesitan estudios más grandes para proponer un nuevo algoritmo diagnóstico que propicie el reconocimiento temprano de la IDP y reducir el retraso en el diagnóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Soler Palacín, Pere. Inmunodeficiencias primarias. [aut. libro] AEPap. [ed.] Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. *Congreso de Actualización Pediatría*. Madrid: Lúa Ediciones 3.0, 2020, págs. 311-320.
2. *Registro cubano de inmunodeficiencias primarias*. Macías Abraham, C, y otros. 2017, Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia, Vol. 36.
3. Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias. Estadísticas - Registro de IDP 2016 [updated Setiembre del 2016. Available from: https://registrolasid.org/docs/Estadisticas_LASID-2016_Set.pdf
4. Chapel H, Prevot J, Gaspar HB, Español T, Bonilla FA, Solis L, et al. Primary immune deficiencies – principles of care. *Front Immunol* (2014) 5:627. doi:10.3389/fimmu.2014.00627
5. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020 Jan;40(1):24–64.
6. Gathmann B, Grimbacher B, Beaute J, et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006-2008. *Clin Exp Immunol*. 2009 Sep;157 (Suppl 1):3–11.
7. Costa-Carvalho, B., González-Serrano, M., Espinosa-Padilla, S., & Segundo, G. (2016). Latin American challenges with the diagnosis and treatment of primary immunodeficiency diseases. *Expert Review of Clinical Immunology*, 13(5), 483–489. doi:10.1080/1744666x.2017.125
8. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova J-L, et al. Primary immunodeficiency diseases world- wide: more common than generally thought. *J Clin Immunol*. 2013;33:1–7.

9.Chapel H, Prevot J, Gaspar HB, Español T, Bonilla FA, Solis L, et al. Primary immune deficiencies – principles of care. *Front Immunol* (2014) 5:627. doi:10.3389/fimmu.2014.00627

10.Hassan Abolhassani, Gholamreza Azizi, Laleh Sharifi, Reza Yazdani, Monireh Mohsenzadegan, Samaneh Delavari, Mahsa Sohani, Paniz Shirmast, Zahra Chavoshzadeh, Seyed Alireza Mahdaviani, Arash Kalantari, Marzieh Tavakol, Farahzad Jabbari-Azad, Hamid Ahanchian, Tooba Momen, Roya Sherkat, Mahnaz Sadeghi-Shabestari, Soheila Aleyasin, Hossein Esmaeilzadeh, Waleed Al-Herz, Ahmed Aziz Bousfiha, Antonio Condino-Neto, Mikko Seppänen, Kathleen E. Sullivan, Lennart Hammarström, Vicki Modell, Fred Modell, Jessica Quinn, Jordan S. Orange & Asghar Aghamohammadi (2020) Global systematic review of primary immunodeficiency registries, *Expert Review of Clinical Immunology*, 16:7, 717-732, DOI: 10.1080/1744666X.2020.1801422

11.Matamoros Flori N, Mila Llambi J, Espanol Boren T, et al. Primary immunodeficiency syndrome in Spain: first report of the National Registry in children and adults. *J Clin Immunol*. 1997 Jul;17 (4):333–339.

12.Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Jul-Aug;7(6):1763–1770.

13.Mahlaoui N, Picard C, Bach P, et al. Genetic diagnosis of primary immunodeficiencies: a survey of the French National Registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(4):1646–1649. e10.

14.Boyle, John & Buckley, Rebecca. (2007). Population Prevalence of Diagnosed Primary Immunodeficiency Diseases in the United States. *Journal of clinical immunology*. 27. 497-502. 10.1007/s10875-007-91031.

15.Van Zelm MC, Condino-Neto A and Barbouche M-R (2020) Editorial: Primary Immunodeficiencies Worldwide. *Front. Immunol.* 10:3148. doi: 10.3389/fimmu.2019.03148

16. Quinn J, Modell V, Orange JS, Modell F. Growth in diagnosis and treatment of primary immunodeficiency within the global Jeffrey Modell Centers Network. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2022 Mar 4;18(1):19. doi: 10.1186/s13223-022-00662-6. PMID: 35246253; PMCID: PMC8896271.
17. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Jul-Aug;7(6):1763–1770.
18. Mahlaoui N, Picard C, Bach P, et al. Genetic diagnosis of primary immunodeficiencies: a survey of the French National Registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(4):1646–1649. e10.
19. Boyle, John & Buckley, Rebecca. (2007). Population Prevalence of Diagnosed Primary Immunodeficiency Diseases in the United States. *Journal of clinical immunology*. 27. 497-502. 10.1007/s10875-007-91031.
20. Condino-Neto A, Sorensen RU, Gomez Raccio AC, et al. Current state and future perspectives of the Latin American Society for Immunodeficiencies (LASID). *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015 Sep-Oct;43(5):493–497.
21. Lugo Reyes SO, Ramirez-Vazquez G, Cruz Hernández A, Medina-Torres EA, Ramirez-Lopez AB, España-Cabrera C, Hernandez-Lopez CA, Yamazaki-Nakashimada MA, Espinosa-Rosales FJ, Espinosa-Padilla SE, Murata C. Clinical Features, Non-Infectious Manifestations and Survival Analysis of 161 Children with Primary Immunodeficiency in Mexico: A Single Center Experience Over two Decades. *J Clin Immunol*. 2016 Jan;36(1):56-65. doi: 10.1007/s10875-015-0226-5. Epub 2015 Dec 28. PMID: 26707787.
22. García-Torres DA, Macías-Robles AP, Pérez-Jiménez L, Rodríguez-Saldaña MB, Albores-Chávez YF, Tlacuilo-Parra A, et al. Características clínicas de las inmunodeficiencias primarias en niños de un hospital de tercer nivel. *Rev Alerg Mex*. 2020;67(3):202-213

23. Soler Palacín, Pere. Inmunodeficiencias primarias. [aut. libro] AEPap. [ed.] Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. *Congreso de Actualización Pediatría*. Madrid : Lúa Ediciones 3.0, 2020, págs. 311-320
24. *Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency and T-cell Lymphopenia in California, 2010–2017*. Amatuni, George, y otros. 2, 2019, *Pediatrics*, Vol. 143, pág. e20182300.
25. *Inmunodeficiencias primarias. Clínica y formas variantes*. Fontan Casariego, G. 3, 2001, *Allergol et Immunopathol*, Vol. 29, págs. 101-125.
26. *Diagnóstico oportuno de la inmunodeficiencia combinada grave (SCID) a través del tamiz neonatal*. Contreras-Verduzco, Francisco Alberto, y otros. 2, 2014, *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*, Vol. 23, págs. 48-56.
27. *Primer Programa Europeo de cribado neonatal para la Inmunodeficiencia Combinada Grave: experiencia de tres años en Cataluña*. Argudo Ramírez, Ana, y otros. 2020, *Revista Española de Salud Pública*, Vol. 94
28. *Tamizaje de inmunodeficiencia combinada grave y su oportunidad para implementarse en México*. Rodríguez Castro, Santiago y Espinosa Padilla, Sara Elva. 2, 2019, *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*, Vol. 28, págs. 51-57
29. *¿Cuándo sospechar de la inmunodeficiencia combinada grave en niños?* Hernández-Blas, María Guadalupe, y otros. 1, 2014, *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*, Vol. 23, págs. 20-26
30. *Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience*. Shearer, William, y otros. 4, 2014, *Jornal Allergy Clinical Immunology*, Vol. 133, págs. 1092-1098.
31. *Screening opportunity for severe combined immunodeficiency in Mexico*. Rodríguez, C y Espinosa, P. 2, 2019, *Alerg Asma Inmunol Pediatr*, Vol. 28, págs. 51-57.

32. *Autoimmune manifestations in SCID due to IL7R mutations: Omenn syndrome and cytopenias.* Zago, Claudia, y otros. 7, 2014, Human Immunology, Vol. 75, págs. 662-666

33. *Advances in genetic and molecular understanding of Omenn syndrome - implications for the future.* Gennery, Andrew. 6, 2018, Vol. 6, págs. 351-359.

34. *Aproximación diagnóstica ultrasonográfica prenatal al síndrome de Omenn: reporte de caso.* Aristizábal-Ortiz, Santiago, Esquivel-Villabona, Alba y Bernal-Cifuentes, Yenny Constanza. 3, 2021, Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología, Vol. 72, págs. 291-297.

35. *Tamización neonatal para linfopenias congénitas y otras enfermedades raras en el mundo.* Aguirre-López, M, y otros. 2, 2017, Revista Española de Pediatría, Vol. 73, págs. 61-74.

36. *High Incidence of Severe Combined Immunodeficiency Disease in Saudi Arabia Detected Through Combined T Cell Receptor Excision Circle and Next Generation Sequencing of Newborn Dried Blood Spots.* Al-Mousa, Hamoud, y otros. 782, 2018, Frontiers in Immunology, Vol. 9.

37. *A prospective study on the natural history of patients with profound combined immunodeficiency: An interim analysis.* Speckmann, Carsten, y otros. 4, 2017, Journal of Allergy and Clinical Immunology, Vol. 139, págs. 1302-1310.e4.

38. *Inborn errors of immunity with atopic phenotypes: a practical guide for allergists.* Castagnoli, Riccardo, y otros. 2021, World Allergy Organization Journal, Vol. 14.

39. *Hemophagocytic lymphohistiocytosis as presenting manifestation of profound combined immunodeficiency due to an ORAI1 mutation.* Klemann, Christian, y otros. 6, 2017, J Allergy Clin Immunol., Vol. 140, págs. 1721-1724.

40. *Targeted gene correction of human hematopoietic stem cells for the treatment of Wiskott - Aldrich Syndrome.* Rai, Rajeev, y otros. 2020, Nature Communications, Vol. 11, pág. 4034.

41. *Clinical Manifestations and Pathophysiological Mechanisms of the Wiskott-Aldrich Syndrome*. Candotti, Fabio. 2018, *Journal of Clinical Immunology*, Vol. 38, págs. 13-27.

42. *Wiskott-Aldrich syndrome protein senses irradiation-induced DNA damage to coordinate the cell-protective Golgi dispersal response in human T and B lymphocytes*. Wen, Kun-Kuang, Han, Seong-Su y Vyas, Yatin. 1, 2020, *J Allergy Clin Immunol*, Vol. 145, págs. 324-334

43. *Wiskott–Aldrich syndrome: diagnosis, current management, and emerging treatments*. Buchbinder, David, Nugent, Diane y Phillipovich, Alexandra. 2014, *Appl Clin Genet.*, Vol. 7, págs. 55-66.

44. *Autoinmunidad en el síndrome de Wiskott-Aldrich*. Román-Razo, Edgar Antioio, González-Serrano, Edith y Espinosa-Padilla, Sara. 3, 2019, *Alergía, Asma e Inmunología Pediátricas*, Vol. 28, págs. 83-87.

45. *Ataxia-telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology*. Amirifar, Parisa, y otros. 3, 2019, *Pediatric Allergy and Immunology*, Vol. 30, págs. 277-288.

46. *Ataxia-telangiectasia: epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management*. Amirifar, Parisa, y otros. 9, 2020, *Expert Review of Clinical Immunology*, Vol. 16, págs. 859-871.

47. *Ataxia-Telangiectasia: Diagnosis and Treatment*. Perlman, Susan, Becker-Catania y Gatti, Richard. 3, 2003, *Seminars in Pediatric Neurology*, Vol. 10, págs. 173-182.

48. *Ataxia-telangiectasia: A review of movement disorders, clinical features, and genotype correlations*. Levy, Ariel y Lang, Anthony. 8, 2018, *Movement Disorders*, Vol. 33, págs. 1238-1247.

49. *Immunoglobulin Deficiencies: The B-Lymphocyte side of DiGeorge Syndrome*. Patel, Kirna, y otros. 5, 2012, *The Journal of Pediatrics*, Vol. 161, págs. 950-953.

50. *22q11.2 deletion syndrome*. McDonald-McGinn, Donna, y otros. 2015, *Nat Rev Dis Primers*, Vol. 1
51. *Fish based preimplantation genetic diagnosis to prevent DiGeorge syndrome*. Shefi, Shai, y otros. 7, 2009, *J Assist Reprod Genet.*, Vol. 26, págs. 411-413
52. *Transient Effect of Anti-CD20 Therapy in a Child With 22q11.2 Deletion Syndrome and Severe Steroid Refractory Cytopenias: A Case Report*. Soldatou, Alexandra, y otros. 2013, *J Pediatr Hematol Oncol*, Vol. 35, págs. 311-314.
53. *Multicenter survey on the outcome of transplantation of hematopoietic cells in patients with the complete form of DiGeorge anomaly*. Janda, Ales, y otros. 13, 2010, *Blood*, Vol. 116, págs. 2229-2236.
54. *Characteristics and outcomes of heart transplantation in DiGeorge syndrome*. Woolman, Peter, y otros. 4, 2019, *Pediatr Cardiol*, Vol. 40, págs. 768-775.
55. *Deficiencias de anticuerpos en niños y adolescentes con infecciones recurrentes y/o graves*. Caballero, Fabiola, y otros. 2, 2018, *Pediatría (Asunción): Organó Oficial de la Sociedad Paraguaya de Pediatría*, Vol. 45, págs. 141-146.
56. *Lung Disease in Primary Antibody Deficiencies*. Schussler, Edith, Beasley, Mary y Maglione, Paul. 6, 2016, *J Allergy Clin Immunol Pract*, Vol. 4, págs. 1039-1052.
57. *Importance of selective immunoglobulin A deficiency*. Rojas-Torres, D, y otros. 3, 2014, *Medicina de Familia SEMERGEN*, Vol. 40, págs. e65-e68.
58. *Clinical phenotypes associated with selective IgA deficiency: A review of 330 cases and a proposed follow-up protocol*. Domínguez, O, y otros. 5, 2012, Vol. 76, págs. 261-267.
59. *Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes pediátricos con deficiencia selectiva de Inmunoglobulina A*. Quintero Chang, Janet, y otros. 281, 2021, *Revista estudiantil* 16 de abril, Vol. 60, pág. e1364.
60. *The Epidemiology and Clinical Presentations of Atopic Diseases in Selective IgA Deficiency*. Morawska, Izabela, y otros. 17, 2021, *J Clin Med*, Vol. 10.

61. *Innate Mechanisms in Selective IgA Deficiency*. Zhang, Jingyan, y otros. 2021, *Front Immunol*, Vol. 12.
62. *Primary B-Cell Immunodeficiencies*. Smith, Tukisa y Cunningham-Rundles, Charlotte. 6, 2019, *Human Immunology*, Vol. 80, págs. 351-362.
63. *International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders*. Bonilla, Francisco, y otros. 1, 2016, *J Allergy Clin Immunol Pract*, Vol. 4, págs. 38-59.
64. *X-linked agammaglobulinemia or bruton's disease*. Sánchez, Miriam, y otros. 4, 2014, *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, Vol. 30, págs. 395-404.
65. *Clinical and Genetic Profile of X-Linked Agammaglobulinemia: A Multicenter Experience From India*. Rawat, Amit, y otros. 2020, *Front Immunol*, Vol. 11.
66. *Enfermedad de Bruton de diagnóstico precoz: importancia de una adecuada historia clínica y los antecedentes familiares*. Urriza, Ilargi, y otros. 71, 2016, *Revista de Pediatría Atención Primaria*, Vol. 18.
67. *Efficacy and Safety of Human Intravenous Immunoglobulin 10% (Panzyga®) in Patients with Primary Immunodeficiency Diseases: a Two-Stage, Multicenter, Prospective, Open-Label Study*. Borte, Michael, y otros. 2017, *J Clin Immunol*, Vol. 37.
68. *Conceptos básicos de las inmunodeficiencias primarias*. Hernández-Martínez, Claudia, y otros. 2, 2016, *Revista Alergia México*, Vol. 63, págs. 180-189.
69. *Autoimmune Polyendocrine Syndromes*. Husebye, Eystein, Anderson, Mark y Kämpe, Olle. 12, 2018, *New England Journal Medicine*, Vol. 378, págs. 1132-1141.
70. *Clinical, Immunological, and Genetic Features in Patients with Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked (IPEX) and IPEX-like Syndrome*. Jamee, Mahnaz, y otros. 8, 2020, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, Vol. 8, págs. 2747-2760.

71. *Flow Cytometry Contributions for the Diagnosis and Immunopathological Characterization of Primary Immunodeficiency Diseases With Immune Dysregulation*. Cabral-Marques, Otavio, y otros. 2019, Front Immunol, Vol. 10.
72. *Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked Syndrome: A Paradigm of Immunodeficiency with Autoimmunity*. Barzaghi, Federica, Passerini, Laura y Bacchetta, Rosa. 2012, Front Immunol., Vol. 3.
73. *Diagnóstico y manejo de las inmunodeficiencias primarias en niños*. Seoane Reula, M y de Arriba Méndez, S. 2, 2019, Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría, págs. 415-435.
74. *Congenital Neutropenia and Rare Functional Phagocyte Disorders in Children*. Walkovich, Kelly y Connelly, James. 3, 2019, Hematol Oncol Clin N Am, Vol. 33, págs. 533-551.
75. Paola, Toche. (2012). Visión panorámica del sistema inmune. Revista Médica Clínica Las Condes. 23. 446-457. 10.1016/S0716-8640(12)70335-8.
76. Nima, Parvaneh & Lilic, Desa & Roesler, Joachim & Niehues, Tim & Casanova, Jean-Laurent & Picard, Capucine. (2017). Defects in Intrinsic and Innate Immunity: Receptors and Signaling Components. 10.1007/978-3-662-52909-6_6.
77. Picard, Capucine, Casanova Jean-Laurent, Puel, Anna. Clin Infectious diseases in patients with IRAK-4, MyD88, NEMO, or I κ B α deficiency Microbiol Rev 2011.
78. Doffinger R, Jouanguy E, Dupuis S, Fondaneche MC, Stephan JL, Emile JF, Lamhamedi-Cherradi S, Altare F, Pallier A, Barcenas-Morales G, Meinel E, Krause C, Pestka S, Schreiber RD, Novelli F, Casanova JL. Partial interferon-gamma receptor signaling chain deficiency in a patient with bacille Calmette-Guerin and Mycobacterium abscessus infection. J Infect Dis. 2000;181:379–84.
79. *Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015*. Picard, Capucine, y otros. 2015, Journal Clinical Immunology, Vol. 35, págs. 696-726.

80. *Monogenic Autoinflammatory Diseases: Concept And Clinical Manifestations*. Almeida, Adriana y Goldbach-Mansky, Raphaela. 3, 2013, Clin Immunol, Vol. 147.
81. Atkinson, John, y otros. Sistema del complemento humano: conceptos básicos e importancia clínica. [aut. libro] Thomas Fleisher, y otros. *Inmunología clínica. Principios y práctica*. Quinta. s.l. : Elsevier, 2019, 21, págs. 299-317.
82. España, T, Marco, T y Hernández, M. Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. *Manual para Familias y Cuidadores con A-T*. s.l. : Federación Española de Enfermedades Raras, 2002, Vol. 1, págs. 77-82.
83. *Diseases of complement dysregulation—an overview*. Wong, Edwin y Kavanagh, David. 1, 2018, Semin Immunopathol, Vol. 40.
84. Miano, M., Grossi, A., Dell'Orso, G., Lanciotti, M., Fioredda, F., Palmisani, E., ... & Dufour, C. (2021). Genetic screening of children with marrow failure. The role of primary Immunodeficiencies. *American Journal of Hematology*, 96(9), 1077-1086.
85. Yi-Dan, Chen, et al. Clinicopathologic features of Good's syndrome: Two cases and literature review. [Journal List Open Med \(Wars\) v.16\(1\); 2021](#)
86. Kelesidis, O. Yang. Good's syndrome remains a mystery after 55 years: A systematic review of the scientific evidence. Clin. Immunol, 1 (2010), pp. 1-17
87. *Recent human genetic errors of innate immunity leading to increased susceptibility to infection*. Moens, Leen y Mayts, Isabelle. 2020, Current Opinion in Immunology, Vol. 62, págs. 79-90.
88. Seoane Reula ME, de Arriba Méndez S. Diagnóstico y manejo de las inmunodeficiencias primarias en niños. *Protoc diagn ter pediater*. 2019;2:415-35.
89. Van Niekerk, Andre & Esser, M.. (2015). A diagnostic approach to recurrent respiratory tract infections in childhood: Could it be primary immunodeficiency?. 28. 308-312.
90. Jesús Ruiz-contreras. (2003). Inmunodeficiencias primarias. Enfoque y tratamiento iniciales. *Inmunodeficiencias*, 3, 131-138.

91. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Jul-Aug;7(6):1763–1770.
92. Arkwright PD, Gennery AR. Ten warning signs of primary immunodeficiency: a new paradigm is needed for the 21st century. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Nov;1238:7-14. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06206.x. PMID: 22129048.
93. Costa-Carvalho, B., González-Serrano, M., Espinosa-Padilla, S., & Segundo, G. (2016). Latin American challenges with the diagnosis and treatment of primary
94. Primary Immunodeficiencies (PID) – Driving Diagnosis for Optimal Care in Europe, European Reference Paper. Available from: http://worldpiweek.org/sites/default/files/basic_page_documents/PI_European_Reference_Paper.pdf
95. Immune Deficiency Foundation. Primary Immune Deficiency Diseases in America: 2007. The Third National Survey of Patients. (2009). Available from: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:U14-ERK>
96. Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias. Estadísticas - Registro de IDP 2016 [updated Setiembre del 2016. Available from: https://registrolasid.org/docs/Estatisticas_LASID-2016_Set.pdf
97. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova J-L, et al. Primary immunodeficiency diseases world- wide: more common than generally thought. *J Clin Immunol*. 2013;33:1–7.
98. Kumar B, Zetumer S, Swee M, Endelman ELK, Suneja M, Davis B Reducing Delays in Diagnosing Primary Immunodeficiency Through the Development and Implementation of a Clinical Decision Support Tool: Protocol for a Quality Improvement Project *JMIR Res Protoc* 2022;11(1):e32635

99. Chapel H, Prevot J, Gaspar HB, Español T, Bonilla FA, Solis L, et al. Primary immune deficiencies – principles of care. *Front Immunol* (2014) 5:627. doi:10.3389/fimmu.2014.00627
100. Elliss-Brookes L, McPhail S, Ives A, Greenslade M, Shelton J, et al. Routes to diagnosis for cancer - Determining the Patient Journey Using Multiple Routine Data Sets. *Br J Cancer*. 2012; 107: 1220-1226. PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22996611/>
101. Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM, Gennery AR, Slatter M, Cant AJ, Arkwright PD. Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases. *Pediatrics*. 2011 May;127(5):810-6. doi: 10.1542/peds.2010-3680. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21482601.
102. Lugo Reyes, S. O., Ramirez-Vazquez, G., Cruz Hernández, A., Medina-Torres, E. A., Ramirez-Lopez, A. B., España-Cabrera, C., ... Murata, C. (2015). Clinical Features, Non-Infectious Manifestations and Survival Analysis of 161 Children with Primary Immunodeficiency in Mexico: A Single Center Experience Over two Decades. *Journal of Clinical Immunology*, 36(1), 56–65. doi:10.1007/s10875-015-0226-5
103. Mondragón Pineda, Ana Ivette, & Scheffler Mendoza, Selma Cecilia. (2021). ¿Cómo sospechar en el primer nivel de atención pacientes con errores innatos de la inmunidad?. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 64(4), 41-46. Epub 25 de octubre de 2021. <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2021.64.4.06>
104. Locke, B.A., Dasu, T. & Verbsky, J.W. Laboratory Diagnosis of Primary Immunodeficiencies. *Clinic Rev Allerg Immunol* 46, 154–168 (2014). <https://doi.org/10.1007/s12016-014-8412-4>
105. Costa-Carvalho, B., González-Serrano, M., Espinosa-Padilla, S., & Segundo, G. (2016). Latin American challenges with the diagnosis and treatment of primary immunodeficiency diseases. *Expert Review of Clinical Immunology*, 13(5), 483–489. doi:10.1080/1744666x.2017.125

106. Alvarez-Cardona A, Espinosa-Padilla SE, Reyes SO, Ventura-Juarez J, Lopez-Valdez JA, Martínez-Medina L, Santillan-Artolozaga A, Cajero-Avelar A, De Luna-Sosa AR, Torres-Bernal LF, Espinosa-Rosales FJ. Primary Immunodeficiency Diseases in Aguascalientes, Mexico: Results from an Educational Program. *J Clin Immunol*. 2016 Apr;36(3):173-8. doi: 10.1007/s10875-016-0242-0. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26898367.
107. Arkwright, P.D. & A.R. Gennery. 2011. Ten warning signs of primary immunodeficiency: a new paradigm is needed for the 21st century. In "The Year in Human and Medical Genetics: Inborn Errors of Immunity I." Jean-Laurent Casanova, Mary Ellen Conley & Luigi Notarangelo, Eds. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1238: 7–14.
108. Selenius JS, Martelius T, Pikkarainen S, Siitonen S, Mattila E, Pietikäinen R, et al. Unexpectedly high prevalence of common variable immunodeficiency in Finland. *Front Immunol* (2017) 8:1190. doi:10.3389/fimmu.2017.01190
109. Bucciol G, Meyts I. Recent advances in primary immunodeficiency: from molecular diagnosis to treatment. *F1000Res*. 2020 Mar 19;9:F1000 Faculty Rev-194. doi: 10.12688/f1000research.21553.1. PMID: 32226610; PMCID: PMC7096215.
110. Hernández-Martínez C, Espinosa-Rosales F, Espinosa-Padilla SE, Hernández-Martínez AR, Blancas-Galicia L. Conceptos básicos de las inmunodeficiencias primarias. *Rev Alerg Méx*. 2016 abr-jun;63(2):180-189
111. Wasserman, R.L. Progress in Gammaglobulin Therapy for Immunodeficiency: From Subcutaneous to Intravenous Infusions and Back Again. *J Clin Immunol* 32, 1153–1164 (2012). <https://doi.org/10.1007/s10875-012-9740-x>
112. Principi, N., & Esposito, S. (2014). *Vaccine use in primary immunodeficiency disorders*. *Vaccine*, 32(30), 3725–3731. doi:10.1016/j.vaccine.2014.05.
113. Bezrodnik L, Di Giovanni D, Gómez Raccio A, Paz R, Re-gairaz L, et al. Guías de manejo: vacunas en pacientes con inmunodeficiencias primarias. *Arch Argent Pediatr*. 2010;108(5):454-464.

114. McCusker, C., Upton, J. & Warrington, R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 14, 61 (2018). <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0290-5>

115. Pai SY. Treatment of primary immunodeficiency with allogeneic transplant and gene therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019 Dec 6;2019(1):457-465. doi: 10.1182/hematology.2019000052. PMID: 31808905; PMCID: PMC6913427

116. Kohn LA and Kohn DB (2021) Gene Therapies for Primary Immune Deficiencies. *Front. Immunol.* 12:648951. doi: 10.3389/fimmu.2021.648951

117. Shillitoe B, Bangs C, Guzman D, Gennery AR, Longhurst HJ, Slatter M, Edgar DM, Thomas M, Worth A, Huissoon A, Arkwright PD, Jolles S, Bourne H, Alachkar H, Savic S, Kumararatne DS, Patel S, Baxendale H, Noorani S, Yong PFK, Waruiru C, Pavaladurai V, Kelleher P, Herriot R, Bernatonienne J, Bhole M, Steele C, Hayman G, Richter A, Gompels M, Chopra C, Garcez T, Buckland M. The United Kingdom Primary Immune Deficiency (UKPID) registry 2012 to 2017. *Clin Exp Immunol.* 2018 Jun;192(3):284-291. doi: 10.1111/cei.13125. PMID: 29878323; PMCID: PMC5980391.

118. García-Torres DA, Macías-Robles AP, Pérez-Jiménez L, Rodríguez-Saldaña MB, Albores-Chávez YF, Tlacuilo-Parra A, et al. Características clínicas de las inmunodeficiencias primarias en niños de un hospital de tercer nivel. *Rev Alerg Mex.* 2020;67(3):202-213

119. Bahrami A, Sayyahfar S, Soltani Z, Khodadost M, Moazzami B, Rezaei N. Evaluation of the frequency and diagnostic delay of primary immunodeficiency disorders among suspected patients based on the 10 warning sign criteria: A cross-sectional study in Iran. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020 Nov-Dec;48(6):711-719. doi: 10.1016/j.aller.2020.03.005. Epub 2020 May 11. PMID: 32404246.

120. Rezaei N, Aghamohammadi A, Moin M, Pourpak Z, Movahedi M, Gharagozlou M, Atarod L, Ghazi BM, Isaeian A, Mahmoudi M, Abolmaali K, Mansouri D, Arshi S, Tarash NJ, Sherkat R, Akbari H, Amin R, Alborzi A, Kashaf S, Farid R, Mohammadzadeh I, Shabestari MS, Nabavi M, Farhoudi A. Frequency and clinical

manifestations of patients with primary immunodeficiency disorders in Iran: update from the Iranian Primary Immunodeficiency Registry. *J Clin Immunol.* 2006 Nov;26(6):519-32. doi: 10.1007/s10875-006-9047-x. Epub 2006 Oct 6. PMID: 17024564

121. Veramendi-Espinoza LE, Zafra-Tanaka JH, Pérez-Casquino GA, Córdova-Calderón WO. Diagnostic Delay of Primary Immunodeficiencies at a Tertiary Care Hospital in Peru- Brief Report. *J Clin Immunol.* 2017 May;37(4):383-387. doi: 10.1007/s10875-017-0398-2. Epub 2017 May 8. PMID: 28484900.

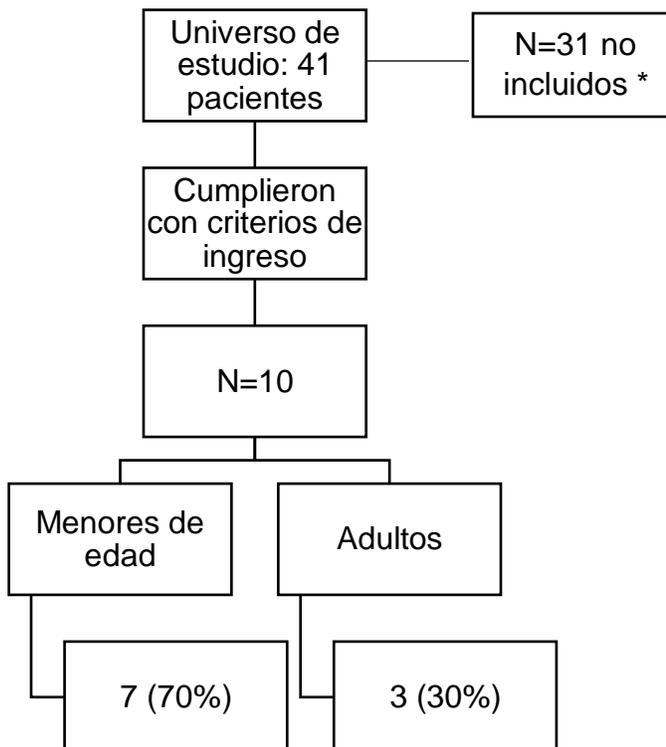
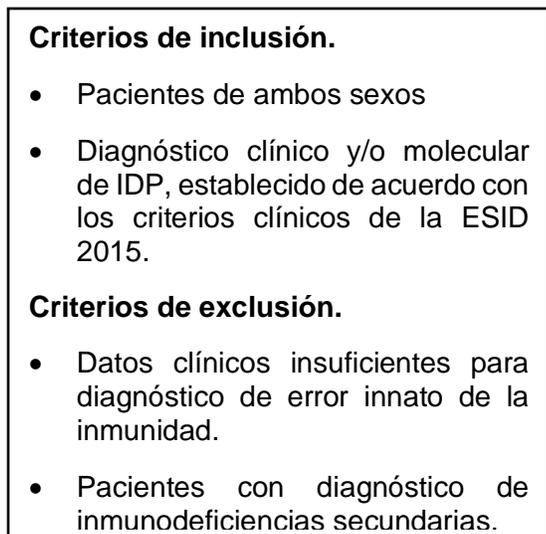
122. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Ochs HD, Oksenhendler E, Picard C, Puck J, Torgerson TR, Casanova JL, Sullivan KE. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020 Jan;40(1):24-64. doi: 10.1007/s10875-019-00737-x. Epub 2020 Jan 17. Erratum in: *J Clin Immunol.* 2020 Feb 22;; PMID: 31953710; PMCID: PMC7082301.

123. Shendi HM, Al Kuwaiti AA, Al Dhaheri AD, Al-Hammadi S. The Spectrum of Inborn Errors of Immunity in the United Arab Emirates: 5 Year Experience in a Tertiary Center. *Front Immunol.* 2022 Jan 31;13:837243. doi: 10.3389/fimmu.2022.837243. PMID: 35173743; PMCID: PMC8841332.

124. Immune Deficiency Foundation. Primary Immune Deficiency Diseases in America: 2007. The Third National Survey of Patients. (2009). Available from: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:U14-ER>

ANEXOS

Anexo 1: Diagrama de flujo mostrando la distribución de la muestra.



*Se excluyeron por presentar datos insuficientes para integrar el diagnóstico de IDP, error en sistema de diagnóstico, contaban con expediente clínico incompleto.