

**COMPORTAMIENTO DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN LOS
NIÑOS MENORES DE 15 AÑOS. CONSULTA DE INFECCIÓN
RECURRENTE. HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO
MONCALEANO PERDOMO.
NEIVA. ENERO DE 2004 - ENERO DE 2007.**

**DOLLY VANESSA ROJAS MEJÍA
ORFA YANETH MOTTA QUIMBAYA
EDNA JULIETH BOBADILLA QUESADA**

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA
2007**

**COMPORTAMIENTO DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN LOS
NIÑOS MENORES DE 15 AÑOS. CONSULTA DE INFECCIÓN RECURRENTE.
HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO.
NEIVA. ENERO DE 2004 - ENERO DE 2007.**

**DOLLY VANESSA ROJAS MEJÍA
ORFA YANETH MOTTA QUIMBAYA
EDNA JULIETH BOBADILLA QUESADA**

**Trabajo presentado como requisito parcial para optar el título de Médico
Cirujano**

ASESORES:

**DOLLY CASTRO BETANCOURT
Magister en Epidemiología**

**Dr. JAIRO ANTONIO RODRIGUEZ
Médico - Inmunólogo**

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA
2007**

Nota de aceptación

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, noviembre de 2007

DEDICATORIA

Le dedicamos este trabajo a nuestros padres, porque ellos siempre están aquí de forma incondicional, nos educan, nos aconsejan, nos imparten valores para conducirnos correctamente y nos ofrecen el sabio consejo en el momento oportuno.

También a todas aquellas personas que nos apoyaron, que siempre estuvieron con nosotras en las buenas y en las malas. Está hecho con todo nuestro amor y toda nuestra dedicación, lo cual nos produce una gran satisfacción en poder servir a quien así lo requiera.

Dolly, Orfa y Edna

AGRADECIMIENTOS

Las autoras expresan sus agradecimientos a:

Dios por permitirnos ser lo que hoy somos, por darnos la fortaleza para seguir viviendo a pesar de las dificultades que se nos presentan y por ser la luz que ilumina cada uno de nuestros caminos.

A nuestra guía Dolly Castro Betancourth, por su valiosa orientación a lo largo del desarrollo de esta investigación, por su enorme paciencia y sus conocimientos que con dedicación nos compartió.

Al Dr Jairo Rodriguez, por enseñarnos que hay muchas cosas por descubrir, por desempeñar el objeto más noble que puede ocupar el hombre, ilustrar a sus semejantes y por hacer que la inmunología nos importara de verdad.

A nuestros padres, por el amor, la alegría y la comprensión.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág
INTRODUCCIÓN	18
1. PROBLEMA	20
1.1 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA	20
1.2 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA	24
2. JUSTIFICACIÓN	29
3. OBJETIVOS	30
3.1 OBJETIVO GENERAL	30
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
4. MARCO TEÓRICO	31
4.1 DEFINICIÓN	31
4.2 CLASIFICACIÓN	33
4.2.1 Inmunodeficiencias Combinadas	34
4.2.1.1 Inmunodeficiencias Combinadas Severas	34

	Pág
4.2.1.2 Inmunodeficiencia Combinada Severa T (-) B (+)	35
4.2.1.3 Inmunodeficiencia Combinada Severa T (-) B (-)	35
4.2.1.4 Inmunodeficiencia Combinada Severa T (+) B (-)	37
4.2.1.5. Linfopenia CD8	37
4.2.1.6 Tratamiento para Inmunodeficiencias Combinadas	37
4.2.2 Inmunodeficiencias Predominantemente de Anticuerpos	39
4.2.2.1 Tipos de Inmunodeficiencias de Anticuerpos	39
4.2.2.1.1 Agammaglobulinemia Ligada a X	39
4.2.2.1.2 Inmunodeficiencia Común Variable	40
4.2.2.1.3 Inmunodeficiencia con IgM Normal o Elevada	40
4.2.2.1.4 Deficiencia de IgA	41
4.2.2.1.5 Deficiencias de Subclases de IgG	41
4.2.2.1.6 Hipogammaglobulinemia Transitoria de la Infancia	42
4.2.2.1.7 Deficiencia Específica de Anticuerpos con Inmunoglobulinas normales	42

	Pág
4.2.2.2 Pruebas De Evaluación De La Inmunidad Mediada Por Anticuerpos	42
4.2.2.3 Tratamiento de Las Inmunodeficiencias Predominantemente de Anticuerpos	44
4.2.3 Otros Síndromes de Inmunodeficiencia Asociados a Anomalías bien definidas	44
4.2.3.1 Síndrome de Wiskott Aldrich	44
4.2.3.2 Ataxia Telangiectasia	45
4.2.3.3 Anomalía de DiGeorge	45
4.2.3.4 Síndrome de Hiper IgE	46
4.2.4 Defectos Congénitos Fagocíticos	46
4.2.4.1 Enfermedad Granulomatosa Crónica	47
4.2.4.2 Defectos de adhesión Leucocitaria	48
4.2.5 Deficiencias del Complemento	49
4.2.5.1 Angioedema Hereditario o Edema Angioneurótico Familiar	49
4.2.5.2 Cuadros Semejantes a Lupus Eritematoso Sistémico	49
4.2.5.3 Deficiencia de MBL	49

	Pág
4.3 Diagnóstico	50
4.3.1 Diagnóstico Prenatal	50
4.3.2 Detección del Estado de Portadora/Portadores	50
5. DISEÑO METODOLOGICO	51
5.1 TIPO DE ESTUDIO	51
5.2 ÁREA DE ESTUDIO	51
5.3 POBLACIÓN Y MUESTRA	52
5.4 ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR LAS VARIABLES DE CONFUSIÓN	52
5.5 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	52
5.6 INSTRUMENTO PARA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	53
5.7 PRUEBA PILOTO	54
5.8 CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN	54
5.9 FUENTES DE INFORMACIÓN	54
5.10 PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	54

	Pág
5.11 CONSIDERACIONES ÉTICAS	55
6. RESULTADOS	56
7. DISCUSIÓN	63
8. CONCLUSIONES	68
9. RECOMENDACIONES	70
BIBLIOGRAFIA	71
ANEXOS	74

LISTA DE GRÁFICAS

	Pág.
Gráfica 1. Distribución por género de los casos de inmunodeficiencias primarias en niños. Enero de 2004 a Enero de 2007.	56
Gráfica 2. Distribución por edad de los niños con inmunodeficiencias primarias. Enero de 2004 a enero de 2007.	57
Gráfica 3. Distribución por departamento de los niños con inmunodeficiencias primarias. Enero de 2004 a Enero de 2007.	57
Gráfica 4. Distribución por municipio de los niños con inmunodeficiencias primarias. Enero de 2004 a enero de 2007.	58
Gráfica 5. Forma de presentación (infecciones) en los pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencias primarias. Enero 2004-Enero 2007.	58
Gráfica 6. Tipo de inmunodeficiencia presentada por los pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencias primarias. Enero 2004-Enero 2007.	59
Gráfica 7. Distribución por diagnóstico específico de inmunodeficiencias primarias. Enero 2004- Enero 2007.	60
Gráfica 8. Tratamiento empleado en los pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencias primarias.	61

Enero 2004-Enero 2007.

Gráfica 9. Respuesta al tratamiento de inmunodeficiencias primarias según concepto emitido por el familiar de. Enero 2004-Enero 2007.

62

LISTA DE ANEXOS

	Pág
ANEXO A. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	75
ANEXO B FORMATO PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	79
ANEXO C. MODELO ADMINISTRATIVO	81
ANEXO D. TABLAS	86

RESUMEN

Introducción. Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son raras condiciones hereditarias que predisponen a los individuos a infecciones recurrentes debido a microorganismos inusuales. También se asocian a menudo con trastornos autoinmunes, hematológicos y desórdenes malignos. Estas condiciones requieren de servicios inmunológicos especializados para su diagnóstico y tratamiento. Aunque las IDP ocurren infrecuentemente, conllevan a morbilidad y mortalidad significativa. En años recientes, grandes adelantos se han llevado a cabo, para el manejo de estos pacientes. Se ha demostrado que el diagnóstico y el tratamiento temprano mejoran la condición clínica de los niños con IDP. La identificación de mutaciones genéticas precisas también ha hecho posible el diagnóstico prenatal.

Objetivo. Describir el comportamiento epidemiológico y las características clínicas de las inmunodeficiencias primarias en los niños menores de 15 años que acuden a la consulta de infección recurrente del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo durante el periodo comprendido entre Enero de 2004 y Enero de 2007.

Pacientes y métodos. Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de serie de casos durante el periodo comprendido entre enero de 2004 y enero de 2007. Los datos son obtenidos de fuentes secundarias mediante una revisión documental de la historia clínica. Se incluyeron los pacientes menores de 15 años que durante este periodo asistieron a la consulta de "Infección Recurrente Patológica", en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo y fueron diagnosticados con inmunodeficiencias primarias. Posteriormente, se determinó el género, la edad, el lugar de procedencia y la forma de presentación más frecuente de este tipo de inmunodeficiencias, además del tipo de tratamiento administrado y el pronóstico de estos pacientes.

Resultados. Se observó una mayor presentación de casos en el sexo masculino correspondiendo al 60% de la muestra. Los infantes más afectados fueron los menores de 2 años, particularmente aquellos entre los 6 y los 12 meses. El principal lugar de procedencia fue el departamento del Huila. La frecuencia de las inmunodeficiencias primarias, dentro de los niños atendidos en la consulta de infección recurrente del HUN, se encontró que era del 52.08%, siendo la Neumonía, la principal infección en 22 pacientes durante el curso de su enfermedad. El tipo de inmunodeficiencia, de mayor presentación en nuestro medio es la deficiencia de anticuerpos, con el 56% de los pacientes diagnosticados y específicamente la inmunodeficiencia de inmunoglobulina G. Los antibióticos y la Gammaglobulina endovenosa son el pilar del tratamiento, mientras la respuesta de los pacientes hacia el tratamiento se encaminó a la mejoría.

Conclusiones. Las inmunodeficiencias primarias se presentan en el 50% de los pacientes que cursaron con Síndrome de infección recurrente, principalmente en el sexo masculino y en los niños menores de 2 años. La alteración más frecuente es las deficiencias de anticuerpos y se manifiestan principalmente como infecciones respiratorias. El tratamiento base de este tipo de patologías es la inmunoglobulina endovenosa y la educación de los padres es crucial para el mejoramiento del cuadro clínico.

Palabras claves. Inmunodeficiencia primaria, niños, Síndrome de infección recurrente, comportamiento epidemiológico.

ABSTRAC

Introduction. Primary immunodeficiency diseases (PID) are rare inherited conditions that predispose individuals to infections that are recurrent or due to unusual organisms. PID are also often associated with autoimmune, haematological and malignant disorders. These conditions require specialized immunological services for diagnosis and management. Although they occur infrequently, they carry significant morbidity and mortality. In recent years, tremendous advances have been made in the management of these patients. Early diagnosis and treatment have been shown to improve the clinical conditions. Identification of precise genetic mutations has also made antenatal diagnosis possible.

Objective. To describe the epidemiologic behavior and the clinical features of the PID in the children smaller than 15 years those asists to the recurrent infection consult of the University Hospital Hernando Moncaleano Perdomo between January of 2004 and January of 2007.

Patient and methods. An descriptive retrospective serial cases study was conducted between January of 2004 to January of 2007. The data was obtained from secondary sources through document review of the clinical history. It included children smaller than 15 years old that assist to "The Recurrent Infection Consult", in the University Hospital Hernando Moncaleano Perdomo and had primary immunodeficiencies diagnostic. The gender, the age and the origin place were determined. Also we established the form of more frequent presentation of this PID, the type of administered treatment and the prognosis of these patients.

Results. A bigger presentation of cases was observed in male, corresponding to 60% of the sample. The affected infants were smaller than 2 years, particularly those between the 6 and the 12 months. The main origin place was the department of Huila. The frequency of the PID, inside the children that assist to "The Recurrent Infection Consult" of the HUN, was found that it was of 52.08%, being the pneumonia, the main infection in 22 patients during the course of its illness. The PID type, of more presentation in our region is the antibody deficiency, with 56% of the diagnosed patients and specifically the selective IgG deficiency. The antibiotics and the intravenous immunoglobulin are the primary treatment modality, while the patients' answer tends to the improvement.

Conclusions. The PID is presented in the 50% of the patients that studied with recurrent infection syndrome, mainly in male and children smaller than 2 years. The most frequent alteration is the antibody deficiency, and the most important presentations were breathing infections. The treatment bases of this type of

pathologies it is the intravenous immunoglobulin and the education of the parents is crucial for the improvement of the patients.

Key words. Primary Immunodeficiency, children, recurrent infection syndrome, epidemiologic behavior.

INTRODUCCIÓN

La respuesta inmunitaria incluye una compleja red de mecanismos de defensa que está formada por medios de barrera (epitelio bronquial), componentes celulares y mediadores solubles. La respuesta inmunitaria normal tiene dos brazos de actuación: un sistema inespecífico de acción rápida frente al inicio de la infección y un sistema específico inmunitario, organismo selectivo, más tardío. El sistema inespecífico está formado por células fagocíticas (neutrófilos y macrófagos), células *natural killer* (NK) y células presentadoras de antígenos que iniciarán la respuesta específica. Las proteínas del complemento promueven la inflamación inicial y facilitan la muerte de organismos extracelulares. El sistema específico está formado por los linfocitos T y B, responsables de la inmunidad celular y humoral, respectivamente. La inmunidad celular interviene en la defensa frente a organismos intracelulares como virus, parásitos y micobacterias. Los linfocitos B son responsables de la inmunidad humoral; a través de la formación de anticuerpos dificultan la diseminación de patógenos extracelulares. Intervienen en la defensa frente a bacterias encapsuladas como el neumococo.

La respuesta humoral y celular no son independientes y un funcionamiento alterado de un tipo de respuesta puede influir en el otro componente. Las inmunodeficiencias primarias son enfermedades hereditarias que afectan al sistema inmunitario. Pueden deberse a la alteración de un solo gen, ser poligénicas o pueden representar la interacción de determinadas características genéticas y factores ambientales o infecciosos. Representan un grupo heterogéneo que se caracteriza por la predisposición a enfermedades infecciosas, autoinmunitarias y procesos cancerosos. La prevalencia de las inmunodeficiencias primarias en los diferentes países varía dependiendo de los procedimientos técnicos empleados, de las clasificaciones utilizadas y de la inclusión o no de pequeños defectos inmunitarios. La población infantil es la más afectada cuando se padece cualquier defecto inmunitario, sin embargo el problema central radica no tanto en el tipo de inmunodeficiencias sino en las consecuencias que estas acarrearán en el niño, como son las patologías crónicas o las infecciones recurrentes y sus posteriores complicaciones.

Debido a la fascinación que genera este tema y a lo anteriormente expuesto, se decidió realizar una investigación acerca de las inmunodeficiencias primarias en los niños menores de 15 años que asistieron a la consulta de infección recurrente durante el periodo comprendido entre enero de 2004 y enero de 2006. Para lo cual se recopiló bibliografía sobre el tema en mención, planteando posteriormente los antecedentes y referencias históricas de ésta patología. Así mismo, se definió el problema y se justificó con datos epidemiológicos la importancia de la realización

de la investigación, estableciendo objetivos generales y específicos, además, de la forma de lograrlos a través de un adecuado diseño metodológico.

La revisión de la literatura permitió redactar un marco teórico que expusiera de manera detallada esta patología. Apoyados en este y teniendo en cuenta la metodología a seguir, se diseñó el instrumento para la recolección de la información, se probó en la prueba piloto y posteriormente se aplicó, obteniendo la información que sería tabulada y analizada, plasmando los resultados en forma de gráficos y tablas, de las cuales se extrajeron conclusiones y recomendaciones

1. PROBLEMA

1.1 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Las inmunodeficiencias primarias son entidades congénitas o hereditarias ampliamente reconocidas, que comprometen la respuesta inmune contra los diferentes gérmenes y se manifiestan por una elevada susceptibilidad a las infecciones. Los niños generalmente son los más afectados, manifestando cuadros a repetición (principalmente entidades infecciosas) que hacen pensar en una patología de base, o mejor en una respuesta inmunológica alterada que requiere todos los estudios necesarios para ser tratada.

El estudio de las inmunodeficiencias se inició con el nacimiento de la inmunología moderna en 1952 cuando Ogden Bruton describió y estudió una de ellas encontrando asociaciones entre la ausencia de inmunoglobulinas y la susceptibilidad a las infecciones. Esto inspiró más tarde a un grupo de investigadores para que realizaran una serie de trabajos y experimentos donde estudiaban pacientes con deficiencias de anticuerpos. Las investigaciones posteriores conducidas por Charles Jeneway en 1953 y Robert Good en 1956 demostraron que muchos de los niños que estaban afectados presentaban agammaglobulinemia, un trastorno heredado con patrón recesivo ligado al cromosoma X¹.

Con el descubrimiento en los pollos de una deficiencia de la producción de anticuerpos luego de la remoción temprana de la bolsa de Fabricio, Cooper *et al*² llevaron a cabo en 1969 los experimentos básicos en los que demostraron el desarrollo independiente de los sistemas del timo y de la bolsa de Fabricio, responsables de la inmunidad celular y humoral, respectivamente. En los primeros años de la década de los setenta se hizo posible la identificación de las células B y T como poblaciones separadas en la sangre y en los linfocitos tisulares. En los estudios de pacientes con agammaglobulinemia, Cooper, Seigal *et al* ayudaron a delinear la diferenciación que existe en el tejido linfoide. Así mismo, el progreso en los sistemas de cultivo permitió la diferenciación de los linfocitos B a células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas e hizo posible el delineamiento de los defectos funcionales de las células T y B. Hoy en día, los estudios moleculares de genética son los que intentan esclarecer los orígenes de las diferentes y complejas patologías.

¹ ORTEGA, María Claudia. Generalidades sobre inmunodeficiencias primarias. En: Universitas médica. Santa fé de Bogotá. Vol. 46 (2005).

² *Ibid.*, p.20.

Hasta la fecha se han definido, aproximadamente, cien enfermedades por deficiencias inmunológicas. La clasificación la realiza periódicamente un grupo de investigadores de la Organización Mundial de la Salud (*WHO Scientific Group*). En Europa, en colaboración con la Comisión Europea, la Organización Internacional de pacientes con Inmunodeficiencias primarias (IPOPI), la Sociedad Europea para las Inmunodeficiencias (ESID), el Grupo Internacional de enfermeras para las inmunodeficiencias (INGID) y la Federación Europea de Sociedades Inmunológicas (EFIS) llevaron a cabo una Conferencia Europea de Consenso sobre las Inmunodeficiencias primarias (IPDs) el 19 al 20 de junio de 2006 en el Paul-Ehrlich-Institut en Langen, Alemania. En este encuentro de expertos en inmunodeficiencias se determinó que las IDPs afectan alrededor de 1.5 millón de pacientes, con una estimación de 60.000 casos graves. Actualmente, se han identificado 128 diversos tipos, pero con el índice actual de descubrimiento, se estima que antes de 2020 se habrán identificado cerca de 300³.

España cuenta con una amplia red estadística en diferentes hospitales entre los que se destacan el hospital de Mallorca, de Madrid y de Barcelona, en la actualidad ellos cuentan con 2375 casos entre el periodo de 1992 al 2002. De ellos los más frecuentes son: Déficit de IgA (905 casos), Inmunodeficiencia variable común (449 casos), deficiencias de factores del complemento (279 casos), inmunodeficiencias combinadas severas y defectos predominantes de las células T (148 casos), deficiencias de subclases de IgG (95 casos), Agammaglobulinemia ligada al cromosoma x (88 casos), enfermedad granulomatosa (66 casos)⁴.

En Noruega, se realizó el primer estudio en IDP en el año 1999 donde se analizó el comportamiento epidemiológico de las IDP tanto en niños como adultos. Con una población de 4.45 millones, los resultados mostraron que la prevalencia de la IDP en Noruega el 1 de febrero de 1999 era de 6.82 por 100.000 habitantes. De las IDP la más frecuente fue la deficiencia de Anticuerpos con un 50.8%, seguida por deficiencias de complemento (21.0%). También se encontró que las inmunodeficiencias combinadas se presentaron en un 12.4%. La IDP menos frecuente corresponde a los desordenes de fagocitos con un 6.7%⁵.

En Asia, el primer reporte que se encontró fue el de Japón en 1981, donde se observó que la deficiencia de anticuerpos, más específicamente de IgA era la IDP

³ European Primary Immunodeficiencies Consensus Conference. Instituto Paul Ehrlich en Alemania. Junio 2006.

⁴ MATAMOROS, Flori, et al. Primary Immunodeficiency syndrome in Spain: First report of the National Registry in Children and Adults. En: *Journal of Clinical Immunology*. Vol 17 (1997); p 333-339.

⁵ ASBJORG, Stray-Perdersen, et al. Primary Immunodeficiency Diseases in Norway. En: *Journal of Clinical Immunology*. Vol 20 (2000); p 447-485.

más frecuente⁶. Otro registro muy importante es el de Singapur. Allí hubo 39 pacientes diagnosticados y tratados por IDP durante el periodo comprendido entre enero de 1990 y diciembre 2000. La deficiencia de anticuerpos (41%) fue la IDP más común. Las infecciones del tracto respiratorio superior fueron las manifestaciones más comunes. Las condiciones asociadas incluyeron alergias y enfermedades malignas. La infección fue la causa más común de mortalidad. El tratamiento con antibióticos, la Inmunoglobulina G IV, y el trasplante de células madre hematopoyéticas fueron las principales modalidades de tratamiento⁷.

Otro estudio asiático reportado, es el de Irán que se realizó entre 1981 y el 2001. En este país se encontró que la deficiencia de anticuerpos fue la más predominante (45.9%) en los pacientes, seguida de los desordenes fagocíticos en un 29.09%, de células T en 24.31%, y finalmente estaba la deficiencia de complemento en 0.68%⁸. En Taiwán, desde enero de 1985 a octubre de 2004, se realizó un estudio donde se diagnosticaron 124 pacientes con Inmunodeficiencias. La distribución fue así: 45 pacientes tuvieron deficiencias de anticuerpos, 27 pacientes con inmunodeficiencia de células T y B, 25 pacientes con defectos congénitos de los fagocitos, 25 pacientes con otros síndromes de inmunodeficiencias y un niño con síndrome de Chediak-Higashi y otro con deficiencia de complemento. La pseudomona y la salmonella fueron los microorganismos más identificados en las septicemias que se presentaron dentro de las complicaciones. El trasplante de células madre se realizó en 7 pacientes. En 9 pacientes con síndrome de DiGeorge, se identificaron 12 mutaciones únicas para 20 familias, reflejando una distinción geográfica en Taiwán⁹.

En muchos países de Latinoamérica, el conocimiento a cerca de las IDP, su diagnóstico y tratamiento aún está fragmentado. Muchos médicos y autoridades a cargo del cuidado de la salud están pobremente informados a cerca de la presentación, diagnóstico, importancia y el impacto en la salud de estas enfermedades. Como respuesta a esta situación, inmunólogos clínicos de varios países de Latinoamérica tomaron la iniciativa de crear unos registros de IDP. Algunos países como Argentina, Brasil, Chile y Colombia, se esforzaron por recolectar información acerca de dichas enfermedades y finalmente en abril de 1993 presentaron los resultados en el III Congreso de la Asociación

⁶ HAYAKAWA H, et al: Primary immunodeficiency syndrome in Japan. Overview of a nationwide survey on primary immunodeficiency syndrome. En: Journal of Clinical Immunology. Vol 1(1981); p 31–39.

⁷ LIM, D L, et al. Primary Immunodeficiency Diseases in Singapore – the Last 11 Years. En: Singapore Medical Journal. Vol 44 (2003); p 579-586.

⁸ AGHAMOHAMMADI, Asghar, et al. Primary Immunodeficiency in Iran: First Report of the National Registry of PID in Children and Adults. En: Journal of Clinical Immunology. Vol 22 (Noviembre 2002); p 375- 380.

⁹ WEN-I, LEE, et al. Distribution, Infections, Treatments and Molecular Analysis in a Large Cohort of Patients with Primary Immunodeficiency Diseases (PIDs) in Taiwan. En: Journal of Clinical Immunology. Vol 26 (2006); p 274-283.

Latinoamericana de Inmunología en Santiago de Chile. Se estableció entonces el Grupo Latinoamericano para las Inmunodeficiencias Primarias (LAGID).

En el primer reporte de LAGID, participaron 8 países, quienes recolectaron información de 1428 pacientes. Se encontró que las deficiencias de anticuerpos eran las predominantes (58%), seguidas por las inmunodeficiencias celulares primarias y de anticuerpos asociadas con otras anormalidades (18%), los síndromes de inmunodeficiencias primarias asociadas con disfunción de los granulocitos (neutrófilos) (8%), los trastornos de los fagocitos (9%), la inmunodeficiencia celular y de anticuerpos (5%) y por último se encontró los defectos del complemento (2 a 5%)¹⁰.

Los resultados de este primer reporte llevaron a conocer el comportamiento de estas enfermedades en el continente y además contribuyó a establecer acuerdos y objetivos entre los cuales se encontraban, descubrir y comparar la frecuencia de las diferentes formas de IDP en varias regiones del continente americano; documentar la incidencia de estas enfermedades con el fin de resaltar la importancia de incluir la inmunología clínica en el currículo médico; enfatizar en la importancia del diagnóstico y tratamiento temprano; desarrollar criterios diagnósticos y de tratamiento para las IDP y establecer información a cerca de las fuentes disponibles para el diagnóstico y tratamiento en diferentes áreas del continente. Cuatro años después de este trabajo conjunto, el LAGID incluyó 12 países observándose un interés mayor por la investigación de este tipo de enfermedades.

El Segundo reporte de LAGID, se llevó a cabo con la contribución de países como Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Honduras, México, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela. Este reporte revela que de un total de 3321 pacientes registrados, la inmunodeficiencia más común fue predominantemente la deficiencia de anticuerpos (53.3%), con la deficiencia de IgA reportada como el fenotipo más frecuente. Está seguida de otras inmunodeficiencias bien definidas, como el síndrome de Wiskott Aldrich, en un 22.6%. La que se presentó en menos frecuencia fue la deficiencia de complemento en un 2.8%. Todos los países que participaron del primer reporte observaron un aumento en el registro entre 10 a un 80%. En este reporte se observó un aumento en el reporte de enfermedades como agammaglobulinemia ligada a X, enfermedad granulomatosa crónica, inmunodeficiencia combinada severa que anteriormente eran pocos o no diagnosticadas¹¹.

¹⁰ ZELASKO, Marta, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America. First report from eight countries participating in the LAGID. En: Journal Clinical Immunology. Vol 18 (1998); p 161.

¹¹ LEIVA. et al. Primary Immunodeficiency Diseases in Latin America: The Second Report of the LAGID Registry. En: Journal of Clinical Immunology. Vol 27 (Enero 2007); p 101-108.

Dentro de los reportes Colombianos, se destaca Carlos J. Montoya¹², miembro del *Grupo de Inmunodeficiencias Primarias de la Facultad de Medicina en la Universidad de Antioquia en Medellín, el cual se ha encargado de publicar diferentes artículos a partir de sus observaciones, principalmente sobre las inmunodeficiencias primarias.* Junto con su grupo de investigación desarrolló el programa "Detección y manejo del Síndrome de Infección Recurrente", con el cual ha contribuido para la actualización del diagnóstico de inmunodeficiencias primarias en Antioquia. Durante cinco años de labores del programa "Detección y Manejo del Síndrome de Infección Recurrente (SIR) - Inmunodeficiencias Primarias", de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, se han logrado evaluar alrededor de 370 pacientes, de los cuales el 87% correspondían a menores de 15 años, la IDP más frecuente fue la Hipogamaglobulinemia Transitoria de la infancia que se presentó en 8 pacientes, seguida de la agamaglobulinemia congénita, diagnosticada en 6 pacientes. La menos frecuente fue la inmunodeficiencia variable común y el déficit de IgM, cada una diagnosticada en un solo paciente¹³. En general, se han realizado un importante número de diagnósticos de Inmunodeficiencias, con resultados óptimos en el control y tratamiento de estos pacientes. Este programa del grupo de científicos de la Universidad de Antioquia es un centro de referencia de pacientes con inmunodeficiencias primarias para los centros de atención país y de Latinoamérica.

1.2 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

Las Inmunodeficiencias Primarias representan un grupo de enfermedades que resultan de una o más anomalías del sistema inmune. Estas alteraciones pueden ocurrir en cualquiera de sus componentes: linfocito T, linfocito B, fagocitos o proteínas del complemento. En la población infantil se observa un alto índice de inmunodeficiencias, sin embargo el problema central radica no tanto en el tipo de inmunodeficiencias sino en las consecuencias que estas acarrearán en el niño, como son las afecciones crónicas o las infecciones recurrentes y sus complicaciones posteriores.

En un paciente pediátrico con infecciones recurrentes existen múltiples factores que condicionan o facilitan un estado que predispone a la presentación de las mismas. La primera razón o quizás la principal para tener en cuenta en un infante se explica mediante un concepto fisiológico conocido como inmadurez inmunológica, que se puede definir como la inhabilidad para montar una respuesta

¹² ORTEGA, Op. Cit., p.20.

¹³ MONTOYA, Carlos Julio. Actualización del diagnóstico de inmunodeficiencias primarias en Antioquia: Programa para la detección y manejo del síndrome de infección recurrente. En: Revista de la Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología. Vol 8 (septiembre 1999)

inmune ante los estímulos microbianos. Es bien conocida la falta de respuesta de anticuerpos hacia antígenos polisacáridos antes de los 3 años, para mencionar un ejemplo, además sin olvidar la inmadurez funcional en relación con el resto de los mecanismos de defensa tanto específicos como inespecíficos, sin considerarlo como un estado de inmunodeficiencia total. Por otro lado si tomamos en cuenta en esta inmadurez la disminución o ausencia de lactancia materna durante el periodo requerido, que por un lado disminuye el aporte de componentes inmunes de defensa (IgA secretora, lactoferrina), por otro no permite el contacto con bacterias de baja patogenicidad al lactante que le funciona como estímulo inmunológico y por lo tanto predispone hacia deficiencias en este sistema. Estas son algunas condiciones que convierten a los pacientes de la edad pediátrica en un grupo bastante vulnerable por su condición inmunológica a sufrir las afecciones que trae consigo una inmunodeficiencia¹⁴.

Dentro de la práctica diaria de todo médico, ya sea general o especialista la causa más frecuente está relacionada con los padecimientos infecciosos. El número de consultas vistas tanto en hospitales como en clínicas y/o consultorios en la edad pediátrica es predominante hacia esta enfermedad y el pediatra en la mayoría de los casos es capaz de resolverla. Sin embargo el problema empieza cuando estas enfermedades infecciosas se vuelven recurrentes o permiten el desarrollo de complicaciones, como en el caso de los niños con inmunodeficiencias, y por lo tanto crean un ambiente de preocupación tanto de los padres del paciente como del médico tratante responsable. Por ello, el papel del profesional es decidir en qué pacientes esta recurrencia de infecciones se vuelve un aviso clínico de enfermedad primaria o simplemente se trata de otro niño que se enferma muy frecuentemente en forma pasajera sin formar parte de una enfermedad grave.

Es bien conocido, que los niños con inmunodeficiencias sufren infecciones con más frecuencia en comparación con otros niños. Además es probable que las características de estos eventos infecciosos en ellos también sean diferentes, por ejemplo, la intensidad, la edad de presentación y gravedad son de mucha más importancia, pues generalmente las infecciones son de difícil control, duran mucho más tiempo, son más graves y tienden a diseminarse o a involucrar varios órganos o sistemas, y por si fuera poco, los microorganismos que los invaden son poco usuales y además oportunistas¹⁵.

La responsabilidad del médico general o del especialista es tan importante que él decide qué paciente se debe estudiar o si por el contrario a qué paciente solamente se debe observar y el otro extremo es aquel paciente que no teniendo

¹⁴ OLEASTRO, Matías, GALICCHIO, Miguel, KRASOVEC, Silvia. Inmunodeficiencias Primarias. En: Educación médica continua PRONAAI 2001. Buenos Aires, Argentina. 2001. p 1-12.

¹⁵ ONUMA TAKANE, Ernesto. En el niño con inmunodeficiencia, ¿Cuándo sospechar la posibilidad de inmunodeficiencia primaria?. En: Alergia, asma e inmunología pediátrica. México D. F. Vol 8, No 3 (ene-jun 1999). p 94-97.

enfermedad primaria es sobreestudiado, con la consecuente molestia en el paciente, gastos económicos y angustia para la familia generados por tal decisión. Una vez que se ha hecho el diagnóstico de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria, los niños y adolescentes deben aprender cómo vivir con este diagnóstico día a día. Aunque para muchos pacientes el tener una enfermedad de inmunodeficiencia primaria es un trastorno crónico, los síntomas y su impacto en el niño o adolescente varían considerablemente. El diagnóstico de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria no significa que el niño estará enfermo todos los días. No obstante, su condición lo lleva a tener cuidados especiales por su alta susceptibilidad a enfermar. Los niños con enfermedades de inmunodeficiencia primarias pueden continuar jugando, asistiendo a la escuela y socializando como los demás niños de su edad.

Sin embargo para que realmente puedan llevar una vida “normal” su familia y el médico tratante juegan un rol muy importante. El papel de la familia en cuanto a su labor de monitorear los síntomas y respuestas a tratamientos por parte de su hijo, así como de comunicar sus observaciones y preocupaciones, son vitales para la contribución del personal médico y para el tratamiento de su hijo. Entender el diagnóstico, utilizar medidas preventivas, y comunicarse con profesionales médicos le ayudará a la familia a vivir con esta condición crónica de salud.

La familia como un todo es afectada por una enfermedad crónica y debe ser animada a participar en los eventos de toma de decisiones que afectan a la unidad familiar. El estrés familiar además de aquellos que se encuentran al tratar con enfermedades crónicas puede ser minimizado si se reconoce tempranamente y son dirigidos de inmediato. Es allí donde el médico es fundamental para resolver las dudas respecto a la enfermedad del niño, acompañar al niño en su enfermedad implica una explicación adecuada respecto a los síntomas que pueden ser incómodos u obstaculicen actividades cotidianas; la indicación a cerca de tratamientos o medicamentos diarios y sus beneficios y efectos colaterales, explicar sobre los procedimientos incómodos que se requieran; y por último incentivar la importancia de la asistencia a las consultas para el control de la enfermedad¹⁶.

La inmunodeficiencias no solo traen consigo muchos inconvenientes a nivel de salud sino también a nivel financiero. Como todos sabemos, el tener una afección crónica, tal como una inmunodeficiencia primaria, puede ser grave a nivel económico. Si la terapia no se administra de forma regular, el costo de las complicaciones y hospitalizaciones subsecuentes representará una carga. La realidad en nuestro medio nos muestra el gran problema que debe enfrentar la familia del paciente quienes se frustran comúnmente cuándo se enfrentan a la

¹⁶ LEFF, Patricia Taner, WALIZER, Elaine H. Construyendo una sociedad curativa, padres, profesionales y niños con enfermedades crónicas e incapacidades. Massachussets: Brookline Books, 1992. p 1-26.

enorme tarea que representa el papeleo, las llamadas telefónicas y otros asuntos, simplemente para justificar el uso de una terapia prescrita por su médico. Los grandes costos económicos en estas afecciones están dados básicamente por las complicaciones y afecciones crónicas que esta acarrea; estos costos en cuanto a tratamiento, terapias, múltiples hospitalizaciones, representan para el Estado una inversión monetaria muy representativa.

Es por esto que la inmunodeficiencias se convierten en una patología muy importante donde se podrían realizar diferentes investigaciones que contribuyeran a minimizar todos los inconvenientes que acarrear las inmunodeficiencias, partiendo de un diagnóstico oportuno, que llevará a un tratamiento pertinente y a disminuir las complicaciones posteriores que trae consigo esta enfermedad en la vida de los infantes.

Ya que el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, es la institución de tercer nivel más importante en el sur del país, a él llegan pacientes no sólo de los diferentes municipios del Huila, sino también, procedentes de los departamentos aledaños. De este modo, aunque las inmunodeficiencias primarias son entidades poco frecuentes, contaríamos con una cobertura importante en cuanto a número de pacientes. De igual forma, en este ente hospitalario se ha establecido desde hace 9 años, un programa de atención a los menores con infecciones recurrentes, regulado por las especialidades de pediatría e inmunología, en donde se proporciona un espacio favorable que permite el conocimiento y tratamiento de dichas enfermedades, algunas de las cuales son ocasionadas por deficiencias primarias en el sistema de defensa. De allí que se dispone de profesionales capacitados para el diagnóstico de esta patología, a lo que se suma el poder contar con el laboratorio de inmunología de la Universidad Surcolombiana donde se han podido realizar la mayoría de los exámenes requeridos en estos casos. Desafortunadamente, el tratamiento definitivo de las inmunodeficiencias primarias es muy costoso y no se encuentra dentro del Plan Obligatorio de Salud, de modo que muchos de los niños ya diagnosticados, no han podido tener acceso a él, por ello sería de gran utilidad realizar una descripción profunda de la situación vivida por estos pacientes para establecer una base y llevar a cabo investigaciones que contribuyeran a minimizar todos los inconvenientes que acarrear las inmunodeficiencias primarias, partiendo de un diagnóstico oportuno, que llevará a un tratamiento pertinente y a la disminución de las complicaciones posteriores que trae consigo esta enfermedad en la vida de los infantes.

Por todo lo anterior la pregunta en torno a la cual se desarrollaría este proyecto investigativo sería:

¿Cuál es el comportamiento epidemiológico y características clínicas de las inmunodeficiencias primarias en los niños menores de 15 años que acuden a la

consulta de infección recurrente del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo durante el periodo comprendido entre Enero de 2005 y Enero de 2007?

2. JUSTIFICACIÓN

Como estudiantes de medicina nos compete investigar un fenómeno científico importante no sólo porque aporta al conocimiento de un problema médico sino porque permite ayudar a mejorar las consecuencias nocivas que éste produce. Tal es el caso de las inmunodeficiencias primarias, entidades poco conocidas que producen un gran número de fallecidos, en especial en la población pediátrica en quienes el compromiso de la función inmunitaria incrementa la frecuencia de infecciones severas recurrentes, enfermedades autoinmunes, alergias y neoplasias. La carencia en alguno de los componentes del sistema inmune, trae consigo un sinnúmero de gastos, debido a las complicaciones que acarrea y su cronicidad, requiriendo tratamiento continuo de alto costo. Por tanto su presentación a tan temprana edad se convierte en un verdadero problema que requiere pronta identificación e intervención.

El Hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, a partir del año 1997 cuenta con un programa de atención a los menores con infecciones recurrentes, coordinado por las especialidades de pediatría e inmunología. Allí se ofrece un espacio propicio para el conocimiento y tratamiento de dichas enfermedades, muchas de ellas causadas por deficiencias genéticas en el sistema de defensa.

Después de hacer una búsqueda de la información disponible sobre el tema, encontramos que son pocos los estudios realizados al respecto, de este modo consideramos de vital importancia efectuar un trabajo que permita establecer no sólo la frecuencia de presentación de las inmunodeficiencias primarias en los infantes del departamento del Huila, sino también, valorar la forma cómo se ha establecido su diagnóstico y tratamiento, además de evaluar el impacto que este último haya tenido. Lo anterior con el fin de convertirnos en un punto de apoyo para futuras investigaciones y tratar de diseñar estrategias que faciliten la pronta identificación del evento al igual que su manejo adecuado, permitiendo mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Describir el comportamiento epidemiológico y las características clínicas de las inmunodeficiencias primarias en los niños menores de 15 años que acuden a la consulta de infección recurrente del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo durante el periodo comprendido entre Enero de 2004 y Enero de 2007.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ◇ Determinar la frecuencia de las inmunodeficiencias primarias en los niños que acuden al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo en la consulta de infección recurrente.
- ◇ Establecer el grupo etáreo, género y el lugar de procedencia de los infantes afectados por este tipo de patología.
- ◇ Identificar la forma de presentación (localización de la infección) más común de las inmunodeficiencias primarias en niños del Hospital Universitario de Neiva.
- ◇ Establecer la clase de inmunodeficiencia primaria más frecuente en la población pediátrica que consulta al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.
- ◇ Establecer el tipo de tratamiento administrado a los pacientes en edad pediátrica afectados por inmunodeficiencias primarias.
- ◇ Identificar la respuesta al tratamiento suministrado a los pacientes que cursan con inmunodeficiencias primarias.

4. MARCO TEÓRICO

4.1 DEFINICIÓN

Cuando el sistema inmune se encuentra ausente, o presenta alteraciones en alguna de sus funciones, nos podemos enfrentar a una inmunodeficiencia. Ésta patología, puede originarse por defectos intrínsecos o innatos en las células del sistema inmune, la cual es denominada inmunodeficiencia primaria; o por agentes externos al organismo que producen daño a dicho sistema, lo cual correspondería a una inmunodeficiencia secundaria.

Inmunodeficiencias Primarias

Son un grupo de trastornos causados por defectos básicos en la función inmune que son intrínsecas o inherentes a las células y tejidos del sistema inmune. Algunas son relativamente comunes, mientras que otras son raras. Aunque pueden afectar una sola célula o proteína del sistema inmune, pueden comprometer a más de un elemento. Estas enfermedades, se manifiestan con mayor frecuencia en la infancia y adolescencia, sin embargo algunos casos se han diagnosticado en etapas más tardías de la vida. La mayoría de estos defectos son recesivos y están localizados en cromosoma x, dando una posible explicación a la mayor incidencia de inmunodeficiencias primarias en los hombres.

Desde 1952 cuando se realizó la primera descripción de agammaglobulinemia, por Bruton, se han reconocido cerca de 100 tipos de inmunodeficiencias primarias. La incidencia estimada global de esta patología es cerca de 1 en 10000 nacidos vivos, excluyendo deficiencia asintomática de la inmunoglobulina A¹⁷. Los pacientes que cursan con inmunodeficiencias, pueden desarrollar enfermedades autoinmunes y cáncer; sin embargo, los desórdenes más marcados en las inmunodeficiencias primarias son infecciones recurrentes por bacterias, parásitos, hongos y virus.

Existe una recomendación para considerar infección recurrente en las Américas implementado por el grupo Latinoamericano de Inmunodeficiencia Primarias (LAGID), la cual se muestra en la siguiente tabla¹⁸.

¹⁷ WEN-I LEE et al. Distribution and Clinical Aspects of Primary Immunodeficiencies in a Taiwan Pediatric Tertiary Hospital During a 20-Year Period. En: Journal of Clinical Immunology. Vol. 25 (Marzo 2005).

¹⁸ GARCÍA, de O D, PATIÑO, PJ et al. Evaluación del paciente con inmunodeficiencia. Síndrome de infección recurrente patológica. En: Medicina y Laboratorio. Vol 7 (1997); p 545-575.

ENFERMEDAD	NUMERO DE EPISODIOS POR AÑO	
	2 a 5 años	>5 años
Infecciones respiratorias altas	>4	>2
Otitis con antibiótico	>3	>2
Sinusitis	>2	>1
Sinusitis crónica	>1	>1
Neumonía	>2	>2
Antibiótico profilácticos	>1	>1

Existen 10 señales de alarma de las inmunodeficiencias primarias, caracterizadas por patrones recurrentes de infección: 8 o más episodios de otitis en un año; 2 o más episodios de sinusitis dentro de un año; 2 o más meses con tratamiento antibiótico con poco efecto; dos o más episodios de neumonía dentro de un año; infecciones tales como meningitis, osteomielitis, celulitis o sepsis; infecciones recurrentes profundas de piel o abscesos; aftas persistentes en la boca en mayor de 1 año; necesidad de antibióticos intravenosos; falla en la ganancia de peso o talla e historia de inmunodeficiencias primarias en la familia. Datos que se tienen en cuenta cuando se realiza el estudio de los pacientes.

En estos trastornos la causa es desconocida, pero la interacción de factores genéticos y ambientales juega un papel significativo en la etiología. Una de las funciones más importantes del sistema inmune es la de proteger al los individuos contra patógenos, y por lo tanto es común que los pacientes con inmunodeficiencias primarias tengan mayor susceptibilidad a infecciones recurrentes. Las infecciones pueden ser localizadas en los senos paranasales, bronquios, pulmones o el tracto intestinal, produciendo sintomatología importante que afecta el desarrollo de los niños y dejando secuelas graves en ellos. Otra función del sistema inmune es la de discriminar entre lo propio y lo extraño, tales como microorganismos, sustancias o elementos que no pertenecen al hombre. Cuando se ve alterado esta función los pacientes con inmunodeficiencias pueden cursar con enfermedades autoinmunes. En un estudio realizado en Taiwan¹⁹ sobre las infecciones más frecuentes que se presentan en los pacientes que cursan con inmunodeficiencias primarias, hallaron que las patologías sinopulmonares (otitis, sinusitis y neumonía) eran las de mayor prevalencia, correspondiendo al 70% de los casos.

De acuerdo al tipo de defecto, la inmunodeficiencia es tratada²⁰. Los pacientes que cursan con hipogammaglobulinemia reciben inmunoglobulina intravenosa de forma regular; el tratamiento profiláctico es prescrito a pacientes con defectos fagocíticos

¹⁹ WEN-I LEE, Op cit., p. 31.

²⁰ FLEISHER T A, BALLOU M. Primary Immune Deficiencies: Presentation, Diagnosis, and Management. En: The Pediatric Clinics of North America. Vol 57 (2000); p 6.

y de células T para prevenir las infecciones oportunistas. El factor estimulante de colonias granulocítico se da a los pacientes con neutropenia de forma intermitente. Otros tratamientos serán explicados de acuerdo al tipo específico de inmunodeficiencia primaria.

4.2 CLASIFICACIÓN

Un Grupo de expertos en Inmunodeficiencias Primarias de la Organización Mundial de la Salud²¹ periódicamente actualiza la clasificación de estas entidades de acuerdo con los avances logrados en este tema. Las principales categorías son:

- Inmunodeficiencias Combinadas.
- Deficiencias predominantemente de anticuerpos.
- Otros síndromes de inmunodeficiencia bien definidos (Inmunodeficiencias asociadas a otros defectos mayores).
- Defectos congénitos del número y/o función del fagocito.
- Deficiencias del Complemento.
- Deficiencias predominantemente del linfocito T.
- Inmunodeficiencia secundaria o asociada a otras enfermedades.

Así mismo, se ha presentado una clasificación reciente realizada por la Sociedad Inmunológica de la Unión Internacional (IUIS)²², Comité de clasificación de inmunodeficiencias primarias:

- Inmunodeficiencias Combinadas.
- Deficiencias predominantemente de anticuerpos.
- Otros síndromes de inmunodeficiencia bien definidos (Inmunodeficiencias asociadas a otros defectos mayores).
- Enfermedades de la desregulación inmune.

²¹ WEN-I LEE, Op cit., p. 31.

²² LEIVA, Op cit, p. 23.

- Defectos congénitos del número y/o función del fagocito.
- Defectos en la inmunidad innata.
- Defectos autoinflamatorios.
- Deficiencias del Complemento.

Dentro de este marco teórico, se tendrá en cuenta para desarrollar los puntos más importantes de las inmunodeficiencias primarias, la clasificación establecida por la OMS.

4.2.1 Inmunodeficiencias Combinadas. Este grupo representa entidades caracterizadas en la inmunidad mediada por células (linfocito T) y en la mediada por anticuerpos (linfocito B). Las manifestaciones clínicas y su pronóstico dependen de la magnitud del compromiso inmunológico. Se han clasificado según las alteraciones específicas que las generan y a características clínicas que presentan. Los defectos se pueden dar a nivel de la señalización mediada por citoquinas (cadena γ y del receptor común de las citoquinas), en el receptor de células T (CD45, CD3 γ , CD3 δ , CD3 ϵ), en la expresión de moléculas de CMH clase I (transportador de genes antigénicos 1y 2 (TAP1, TAP2)) y II (CIITA, RFXANK, RFX5, and RFXAP), recombinación de los genes receptores (RAG1, RAG2).

4.2.1.1 Inmunodeficiencias Combinadas Severas (IDCS). En esta categoría se incluyen aquellas entidades en las cuales la función inmune adaptativa se halla totalmente ausente. Representan las formas más graves de IDP, ya que el 100 % de los casos tiene un curso fatal cuando no se realiza trasplante de células hematopoyéticas alogénicas. Su frecuencia ha sido estimada en 1 cada 75.000 a 100.000 nacimientos.

Las manifestaciones clínicas se presentan en los primeros meses de la vida, por lo general entre el tercer y sexto mes. Las infecciones afectan principalmente al aparato respiratorio y al tubo digestivo. Se observa candidiasis oral recurrente y crónica, diarrea persistente, neumonitis y detención del crecimiento. Diferentes tipos de microorganismos incluyendo virus (CMV, EBV, enterovirus), bacterias, micobacterias, parásitos (*Pneumocystis carinii*) y hongos (*Candida*, *Aspergillus*) pueden ser responsables de estas infecciones. Manifestaciones no infecciosas como eritroderma generalizada, diarrea, eosinofilia y hepatitis son generadas por la presencia de células linfoides alogénicas, ya sean de origen materno, por pasaje transplacentario o transfusional²³.

²³ STEPHAN J, VLEKOVA M, LE DEIST F, et al. Severe combined immunodeficiency: a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 cases. En: Journal of Pediatrics. Vol 123 (1993); p 921 - 928.

Se las puede clasificar en forma práctica en función del fenotipo linfocitario.

4.2.1.2. Inmunodeficiencia Combinada Severa T (-) B (+)²⁴. Representan al grupo predominante entre las formas severas y se clasifica a su vez en:

IDCS ligada al sexo (IDCS - X). Esta forma, que se presenta solamente en varones, es la más común de estas enfermedades (50- 60%). Se debe a la falta total de diferenciación de precursores linfoides pretímicos. Como consecuencia de ello se observa una marcada linfopenia con ausencia de linfocitos T maduros (T-). Los linfocitos B, que se encuentran presentes en número normal o incluso aumentado (B +) son funcionalmente deficientes (agammaglobulinemia). Las células NK están ausentes o disminuidas (NK -) con pobre actividad citotóxica. El defecto molecular responsable está en la cadena γ , que comparten los receptores de diferentes citoquinas (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15). Ésta a su vez se encuentra asociada a la tirosina kinasa JAK3, lo cual es necesario para transmitir la señal de activación celular hacia el interior de la célula.

La disfunción de los receptores para IL-2 e IL-7 generaría el bloqueo en el desarrollo de los linfocitos T, la alteración de la IL-15R sería la responsable de la deficiencia NK. Diferentes tipos de mutaciones en el gen que codifica para esta cadena (IL-2RG), generan alteraciones en la transcripción necesaria para la normal síntesis proteica.

IDCS por deficiencia de JAK 3. Autosómica recesiva. En este caso la IDCS se transmite con un patrón de herencia autosómico recesivo por lo cual puede presentarse, a diferencia de la forma anterior, en pacientes de ambos sexos. El defecto molecular se encuentra principalmente en la proteína kinasa JAK 3 (Janus associated kinase 3), proteína asociada al dominio intracelular de la cadena γ que interviene en la transducción de la señal generada, tras la unión de las citoquinas a sus respectivos receptores que conlleva finalmente al desarrollo linfoideo.

Existen casos con fenotipo linfocitaria T (-) B (+.) En los cuales no se han podido documentar mutaciones ni en el gen IL-2GR ni JAK3.

4.2.1.3. Inmunodeficiencia Combinada Severa T (-) B (-). Del total de IDCS con este fenotipo linfocitario dos entidades han sido identificadas y caracterizadas a nivel molecular.

²⁴ BUCKLEY RH, SCHIFF RI, SCHIFF SE et al. Human severe combined immunodeficiency (SCID): genetic, phenotypic and functional diversity in 100 infants. En: Journal of Pediatrics. Vol 130 (1997); p 378 – 87.

Deficiencia de Rag1 o Rag2. Corresponde al 20 % de estas formas. Se hereda en forma autosómica recesiva y resulta de un defecto en el proceso de recombinación de los genes que codifican receptores. Como consecuencia de ello se interrumpe totalmente la diferenciación tanto de linfocitos T como B. La diferenciación NK no se ve afectada, por lo cual el número y la funcionalidad de estas células se hayan conservado. Rag1 y Rag2 (recombinase-activating gene 1 o 2) forman un complejo con actividad endonucleasa requerido para iniciar el proceso de recombinación de genes durante la formación de los receptores para antígenos tanto de los linfocitos T como de los B. Estos receptores son necesarios para transmitir señales de sobrevida en precursores linfocitos durante el desarrollo T y B. Distintas mutaciones en los genes Rag1 o Rag2 son responsables del cuadro.

IDCS por mutaciones en el gen Artemis²⁵. Recientemente se ha podido documentar en pacientes con fenotipo T (-) B (-) sin mutaciones detectables en los genes Rag1 o Rag2, mutaciones en un gen denominado Artemis. Este gen codifica para un factor que interviene en los mecanismos de reparación del ADN/recombinación de los genes que codifican receptores para antígenos que tienen lugar durante el desarrollo linfocitoide.

Deficiencia de adenosina deaminasa. La deficiencia de adenosina deaminasa (ADA), representa aproximadamente el 20% de todos los casos de IDCS y el 40% de los de transmisión autosómica recesiva. La ADA es una enzima que interviene en el metabolismo de las purinas, transforma reversiblemente adenosina en inosina y 2' - deoxiadenosina (dAdo) en 2' -deoxiinosina. La acumulación de adenina y dAdo tiene efectos tóxicos sobre los linfocitos, especialmente en estadios inmaduros (timocitos). Además, Ado es fosforilado en dATP, el cual ejerce un efecto inhibitorio sobre la ribonucleótido reductasa, enzima requerida para la síntesis del ADN. La enzima S-adenosil-homocisteína hidrolasa (SAH hidrolasa), que es necesaria para la normal metilación del ADN, también se ve inactivada por la acumulación de estos sustratos.

En el 85% de los casos de deficiencia de ADA las manifestaciones clínico-inmunológicas corresponden a una IDCS. Se observa una alta incidencia de alteraciones neurológicas y, en el 50 % de los casos, displasia osteocondral visible radiológicamente en uniones costocostales anteriores y en el extremo inferior de la escápula. Estos individuos presentan una marcada linfopenia T con compromiso variable de los linfocitos NK. El diagnóstico se establece documentando la deficiente actividad enzimática en eritrocitos y linfocitos y/o midiendo las altas concentraciones de dATP. Existen formas clínicas menos severas, con comienzo

²⁵ BONILLA, Francisco A, et al. Update on primary immunodeficiency diseases. En: Journal of clinical immunology. Vol 117 (2006).

de las manifestaciones más tardíamente como consecuencia de una actividad enzimática más conservada.

Disgenesia reticular. La disgenesia reticular corresponde a una forma muy poco frecuente de IDCS en la cual no sólo se ve afectada la diferenciación linfoide, sino también la mieloide. Su origen es desconocido y se transmite con un patrón de herencia autosómico recesivo.

4.2.1.4. Inmunodeficiencia Combinada Severa T (+) B (-)

Síndrome de Omenn. Ciertas mutaciones en los genes ya mencionados Rag1 y Rag2 son también responsables de un cuadro de IDCS, en el cual el proceso de recombinación no se afecta en su totalidad (Deficiencias parciales con actividad residual de Rag1 y Rag2). Los pacientes manifiestan tempranamente luego del nacimiento una gran eritrodermia exudativa, diarrea, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, hepatitis, eosinofilia y elevación de la IgE. Los linfocitos totales, que suelen estar aumentados en número, mientras los linfocitos B están ausentes.

IDCS por Deficiencia en IL-7R α . La falta de expresión celular de la cadena α del receptor de la interleuquina 7 o la expresión de una cadena anómala incapaz de unirse a su ligando también genera un cuadro de inmunodeficiencia combinada severa.

4.2.1.5. Linfopenia CD8 (Deficiencia de Zap 70). Esta deficiencia se transmite en forma autonómica recesiva. La proteína ZAP 70 (zeta associated protein 70), proteína quinasa expresada exclusivamente en linfocitos T y NK, juega un rol esencial en el proceso de selección negativa y positiva durante la maduración T tímica, principalmente para los linfocitos CD8. Ella se halla unida al complejo CD3 interviniendo en la señalización de estas células. Mutaciones en el gen ZAP 70 (o SRK) generan un cuadro de inmunodeficiencia celular variable en cuanto a su severidad. Característicamente, los niños presentan valores normales de linfocitos T CD3, con franco predominio CD4 y ausencia o disminución marcada de los CD8. A pesar de encontrarse en número normal o incluso elevado, estos linfocitos CD4 son incapaces de responder a la estimulación *in vitro* frente a mitógenos o células alogénicas. Los linfocitos B y NK son normales tanto en número como en función.

4.2.1.6 Tratamiento para Inmunodeficiencias Combinadas. Dado que la evolución natural de la mayoría de estas IDP es de curso fatal antes del año de vida, medidas enérgicas deben ser iniciadas prontamente una vez establecido el diagnóstico.

Profilaxis contra las infecciones se basa en:

- Antibioticoterapia, especialmente con trimetoprima sulfametoxazol (5 mg/Kg/día en tres tomas semanales) para prevenir la infección por *Pneumocystis carinii*.
- Suplementación con gammaglobulina endovenosa razón de 400 a 600 mg/Kg cada 30 días.
- Contraindicación de vacunas a gérmenes vivos, especialmente la BCG.
- Filtración de los productos sanguíneos a transfundir.

Reconstitución inmune se constituye principalmente de:

Suplementación enzimática: se da mediante la administración por vía intramuscular de ADA unida a polietilenglicol (PEG-ADA) ha permitido restablecer la competencia inmune en pacientes con déficit en esta enzima.

Transplante de médula ósea: es hoy en día el tratamiento estándar para estas IDP. Este procedimiento puede efectuarse tanto en condiciones de total histoidentidad como en situaciones de semicompatibilidad con donante familiar. En el primer caso no es necesario realizar mieloablación ni inmunosupresión dado las características inmunológicas de los pacientes. Esta práctica permite la reconstitución de la inmunidad mediada por células en un 90 % de los casos, en un tiempo que varía entre los 3 y 4 meses.

En el caso de no contar con un donante histoidéntico, las células hematopoyéticas progenitoras pueden ser obtenidas de un donante familiar semi-idéntico. En este caso es necesario eliminar los linfocitos T maduros de la médula donante a transfundir para evitar la reacción de injerto contra huésped.

La depleción linfocitaria puede lograrse a través diferentes técnicas (anticuerpos monoclonales, columnas de selección celular, aglutinación con lectina de soja, etc.). La sobrevida en estos casos alcanza al 75 - 80 %. La reconstitución de la inmunidad mediada por anticuerpos es variable y depende, entre otros factores, del fenotipo linfocitario del paciente de las condiciones de histocompatibilidad o de la utilización o no de mieloablación.

Terapia génica: se usa a través de la inyección repetida de células T periféricas o de células CD34+ traducidas de vectores retrovirales con el gen ADA ha permitido cierta reconstitución inmune en pacientes deficientes de esta enzima. Más recientemente se ha documentado reconstitución inmune en pacientes con IDCS por deficiencia en la cadena $\gamma\chi$ luego de realizarles transferencia génica por medio de células CD34+.

4.2.2 Inmunodeficiencias Predominantemente de Anticuerpos. Los anticuerpos desempeñan una función crucial como elementos de protección contra infecciones, y las deficiencias de ellos constituyen las inmunodeficiencias señaladas con mayor frecuencia en diversas zonas del mundo. La diversidad de las deficiencias mencionadas varía desde las graves, es decir, que abarcan todas las inmunoglobulinas (agammaglobulinemia), hasta deficiencias de menor intensidad pero con gran importancia clínica. Las deficiencias predominantemente de anticuerpos representan en su conjunto el 50% de las IDP. Las manifestaciones clínicas generalmente aparecen después del segundo semestre de vida en forma de infecciones recidivantes o de curso prolongado. El aparato respiratorio es el más comprometido. Presentan sinusitis, otitis media supurada, bronquitis mucopurulenta y neumonía. Estas últimas conducen con frecuencia al desarrollo de enfermedad broncopulmonar crónica.

Otros procesos infecciosos comunes son artritis, infecciones cutáneas, meningitis o sepsis. Los microorganismos responsables suelen ser gérmenes piógenos extracelulares encapsulados (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*). Las manifestaciones digestivas incluyen diarreas agudas recurrentes o crónicas y síndromes de malabsorción. En casos de hipogammaglobulinemia severa, existe susceptibilidad para desarrollar meningoencefalitis crónicas por enterovirus o parálisis por polio postvacunal.

4.2.2.1 Tipos de inmunodeficiencias de anticuerpos.

4.2.2.1.1 agammaglobulinemia ligada a X (Enfermedad de Bruton). Esta enfermedad, que afecta exclusivamente a varones, inicia sus manifestaciones clínicas más tempranamente que otras formas de deficiencias de anticuerpos. Además de las infecciones recurrentes ya referidas suelen presentar cuadros de artritis crónica o cuadros semejantes a dermatomiositis. Las infecciones virales son controladas normalmente en su mayoría con excepción de infecciones por enterovirus del sistema nervioso central (meningoencefalitis crónica). El examen físico evidencia la ausencia de ganglios linfáticos superficiales y amígdalas. La radiografía de cavum demuestra la ausencia de adenoides. Las inmunoglobulinas séricas son indetectables o están francamente disminuidas (por lo general la IgG es menor de 200 mg/dl) y los linfocitos B de sangre periférica están ausentes o muy disminuidos (menor al 2 %). La inmunidad celular no está afectada. Esta deficiencia está determinada por una alteración en la proteína kinasa Btk (Bruton tirosin kinasa), proteína relacionada con la maduración y proliferación del linfocito B. La falta de actividad de esta proteína como consecuencia de mutaciones en el gen que la codifica genera un bloqueo madurativo a nivel de células pre-B.

4.2.2.1.2. Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV)²⁶. La IDCV representa un grupo heterogéneo de desórdenes caracterizados por una defectuosa formación de anticuerpos. En su gran mayoría presentan hipogammaglobulinemia IgG e IgA con niveles variables de IgM. Afecta a ambos sexos por igual y la edad de comienzo de las manifestaciones clínicas por lo general es posterior al segundo año de vida. Muchos de estos pacientes presentan hipertrofia del tejido linfático (adenomegalias, amígdalas hipertróficas, esplenomegalia). La infección crónica por *Giardia lamblia* o la hiperplasia nodular linfoidea a nivel intestinal puede manifestarse con diarrea crónica o síndromes de malabsorción. Los pacientes suelen desarrollar fenómenos autoinmunes como púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica, neutropenia, alopecia areata, artritis reumatoidea. Al igual que en la agammaglobulinemia se observan meningoencefalitis crónicas por enterovirus. La incidencia de tumores malignos linforreticulares y del aparato digestivo se encuentra aumentada. En la mayoría de los casos el número de linfocitos B es normal. El compromiso celular varía desde mínimas alteraciones hasta cuadros que dificultan la diferenciación con deficiencias combinadas. La gran mayoría de los casos son esporádicos, pero se han notificado transmisiones autosómicas recesivas o dominantes.

4.2.2.1.3. Inmunodeficiencia con IgM normal o elevada (Síndrome de Hiper IgM). Existen dos formas de Inmunodeficiencia con IgM normal o elevada según su patrón de herencia: una recesiva ligada al sexo y otra autonómica recesiva. Si bien ambas entidades comparten muchas similitudes, la primera forma ha sido clasificada últimamente como deficiencia celular combinada en función de que su defecto primario se ubica en el linfocito T.

a. Inmunodeficiencia con IgM normal o elevada ligada al X. Corresponden a esta forma el 70 % de los casos. Se caracteriza por presentar niveles normales a muy elevados de IgM con marcada hipogammaglobulinemia IgG e IgA. Además de las infecciones recurrentes por gérmenes extracelulares encapsulados, los pacientes suelen presentar infecciones por *Pneumocystis carinii*, episodios de neutropenia, manifestaciones de autoinmunidad (citopenias hemáticas, artritis) y mayor predisposición a las neoplasias de estirpe linfoide (linfomas y leucemias). Es común documentar en ellos adenomegalias, hipertrofia amigdalina y hepatoesplenomegalia. El recuento de linfocitos B circulantes es normal y la inmunidad celular generalmente está conservada. La falla molecular responsable se ubica en el ligando de CD40, molécula normalmente expresada en linfocitos T activados, imprescindible para el cambio de isotipo de IgM a IgG e IgA. Mutaciones en el gen de esta molécula condicionan la falta de síntesis o la síntesis de una molécula no funcional.

²⁶ CUNNINGHAM-RANDLES C, BODIAN C. Common Variable Immunodeficiency: Clinical and immunologic features of 248 patients. En: *Clinical Immunology*. Vol 92 (1999); p 34 – 48.

b. Inmunodeficiencia con IgM normal o elevada autosómica recesiva.

Recientemente se ha podido documentar, en pacientes de ambos sexos con síndrome de hiper IgM que no presentaban alteraciones en el CD40L, diferentes mutaciones en el gen que codifica para una proteína denominada AID (activating - induced cytidina deaminasa). Esta proteína intervendría en el proceso de recombinación de cambio de isotipo de inmunoglobulinas durante la diferenciación final del linfocito B.

4.2.2.1.4. Deficiencia de IgA. La deficiencia de IgA es la más frecuente de las inmunodeficiencias de anticuerpos. Su incidencia es de 1 cada 600 individuos, de los cuales su gran mayoría (65%) son asintomáticas. Se define cuando el valor de IgA sérica es inferior a 5 mg/dl en niños mayores de cuatro años de edad. Puede ser primaria o secundaria (por fármacos o por infecciones intrauterinas). Entre los sintomáticos se observa una gran variabilidad en la forma de presentación y severidad clínica. Suele observarse:

- ❖ Infecciones sinopulmonares recurrentes: sinusitis, otitis, bronquitis, neumonías.
- ❖ Gastrointestinales: diarreas recurrentes, síndromes malabsortivos por Giardia lamblia o enfermedad celíaca.
- ❖ Autoinmunidad: artritis reumatoidea juvenil, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, anemia perniciosa, hepatitis crónicas, anticuerpos circulantes.
- ❖ Alergia: conjuntivitis, rinitis, asma bronquial, urticaria, alergia alimentaria.
- ❖ Enfermedades malignas: adenocarcinoma de estómago, linfoma de células B.

Tanto los niveles de IgG y de IgM como el recuento de linfocitos B son normales. Aproximadamente un 20% de los pacientes asocian deficiencia de subclases de IgG (especialmente IgG2). Teniendo en cuenta que entre un 40 a 50% de los casos desarrollan anticuerpos anti IgA, en estos pacientes son altamente riesgosas las infusiones de gammaglobulina endovenosa e intramuscular como así también las transfusiones con hemoderivados por la posibilidad de producir reacciones anafilácticas severas. Existe una fuerte asociación entre esta inmunodeficiencia y la IDCV. Formas de herencia autonómica dominantes con penetración incompleta y autosómicas recesivas han sido descritas.

4.2.2.1.5. Deficiencias de Subclases De IgG. Se define como deficiencia de una o más subclases de IgG a la ausencia o disminución por debajo del percentil 5 o de 2 DS de la media normal para la edad. Se requiere su confirmación con una segunda determinación realizada con 2 o 3 meses de intervalo. La IgG total debe ser normal (o aumentada). Afecta a individuos de ambos sexos, pudiéndose manifestar por otitis media recurrente, sinusitis o neumonías. Se han reportado deficiencias de subclases en individuos asintomáticos. La deficiencia de IgG2 es la más frecuente en pediatría y puede acompañarse de una deficiente formación de anticuerpos ante antígenos polisacáridos. El número de linfocitos B circulantes es

normal. El defecto responsable de este trastorno podría ubicarse a nivel de la diferenciación isotópica terminal del desarrollo de los linfocitos B o bien una desregulación en la producción de citoquinas.

4.2.2.1.6. Hipogammaglobulinemia Transitoria de la Infancia. La pérdida progresiva de la IgG de origen materno y el reemplazo gradual pero lento de la IgG de síntesis propia, genera hacia el cuarto o quinto mes de vida una disminución en la concentración de IgG sérica que puede persistir hasta los 18 a 24 meses. Rara vez la recuperación se logra más tardíamente. Por lo tanto esta deficiencia tiene carácter transitorio. Afecta a niños de ambos sexos especialmente prematuros. La IgA es normal o baja y la IgM por lo general normal. Se caracteriza por presentar número de linfocitos B circulantes normales al igual que la respuesta funcional de anticuerpos específicos ante antígenos proteicos.

4.2.2.1.7. Deficiencia específica de anticuerpos con inmunoglobulinas normales. Esta inmunodeficiencia se presenta en pacientes de ambos sexos, con antecedentes de infecciones recidivantes (sinusitis, otitis media aguda, infecciones pulmonares recurrentes) en quienes, si bien los niveles de IgG, IgA e IgM se encuentran dentro de los rangos normales para la edad, se documenta una deficiente formación de anticuerpos ante antígenos polisacáridos específicos. En ciertos casos puede ser transitoria (menores de 6 años) debiendo confirmarse con determinaciones posteriores. La deficiencia puede definirse midiendo anticuerpos contra antígenos de la vacuna anti-neumocócica polivalente (de 23 serotipos). Se puede medir la totalidad de los anticuerpos o serotipos específicos por separado. Se estima deficiente a un individuo con valores por debajo de 113 mg/l para la medición de anticuerpos totales post-vacunales.

4.2.2.2 Pruebas de evaluación de la inmunidad mediada por anticuerpos.

Medición de la concentración de inmunoglobulinas: las concentraciones de inmunoglobulinas séricas IgG, IgA e IgM se miden en general, por inmunodifusión radial o por nefelometría. Los valores normales que varían con la edad no deben tomarse como único criterio para el diagnóstico de inmunodeficiencias de anticuerpos.

La cuantificación de las concentraciones séricas de IgE, por enzimo-ensayo o radioinmunoensayo, no es esencial para el diagnóstico de estas deficiencias, excepto el síndrome de hiper IgE, en el cual los niveles de IgE son extremadamente elevados.

Medición de la concentración de subclases de IgG: se realiza por inmunodifusión radial o enzimo- ensayo.

Valoración de la formación de anticuerpos: la medición de producción de anticuerpos específicos después de inmunizaciones activas (toxoides tetánico, diftérico, polisacáridos de neumococo, hepatitis) o de infecciones es la mejor manera de definir la capacidad funcional del sistema inmune humoral. En aquellos casos donde los valores de anticuerpos son bajos es necesario realizar un refuerzo de la vacuna y al cabo de tres o cuatro semanas hacer una nueva determinación. Las isohemaglutininas anti A y anti B son anticuerpos naturales dirigidos contra polisacáridos el glóbulo rojo (grupo sanguíneo). Están presentes normalmente desde el primer año de vida con títulos mayores a 1/8.

Recuento de linfocitos B: las células B pueden identificarse y cuantificarse por citometría de flujo o microscopía utilizando anticuerpos monoclonales específicos (CD19, CD20).

4.2.2.3. Tratamiento de las inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos.

Terapia supletoria con gammaglobulina²⁷. Todos los pacientes con inmunodeficiencias primarias de anticuerpos que cursan con marcada hipogammaglobulinemia IgG y/o deficiente formación de anticuerpos deben recibir gammaglobulina endovenosa humana mensualmente.

Indicaciones absolutas:

- Agammaglobulinemia ligada al X (Enfermedad de Bruton)
- Inmunodeficiencia común variable
- Inmunodeficiencia con IgM normal elevada

Indicaciones relativas:

- Deficiencia de subclases de IgG con deficiente formación de anticuerpos y manifestaciones infecciosas recurrentes.
- Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia con infecciones recurrentes graves o refractarias al manejo convencional.
- Deficiencia de anticuerpos con inmunoglobulinas normales con antecedentes de infecciones recurrentes y/o patología pulmonar crónica.

La dosis recomendada es de 400 a 600 mg/Kg cada 30 días. El objetivo de esta terapia supletoria es alcanzar niveles séricos de IgG residuales por encima de los 500 mg/dl en pacientes previamente hipo- agammaglobulinémicos.

Antibioticoterapia profiláctica. La utilización de antibióticos de amplio espectro como trimetoprima-sulfametoxazol (4 mg/Kg/día) o amoxicilina (20 mg/Kg/día), en

²⁷ BUCKLEY R, SCHIFF R. The use of intravenous immune globulin in Immunodeficiency Diseases. En: New England Journal of Medicine. Vol 325 (1991); p 110 – 117

una única toma diaria, todos los días, ha prolongado los períodos libres de infecciones en pacientes con estas deficiencias. Se la indica especialmente en aquellos pacientes con otitis media supurada y/o neumonías recurrentes o bronquiectasias.

Inmunizaciones. Si se documenta deficiente formación de anticuerpos no se deberá continuar con el calendario de vacunación. Especialmente deberá contraindicarse la vacuna Sabin.

4.2.3 Otros Síndromes de Inmunodeficiencia asociados a Anomalías bien definidas. Pertenecen a este grupo diversos síndromes en los cuales la inmunodeficiencia constituye un importante componente del mismo.

4.2.3.1 Síndrome de Wiskott Aldrich. El síndrome de Wiskott Aldrich (WAS) es una enfermedad de transmisión recesiva ligada a x, que se manifiesta por la clásica tríada de eccema, infecciones recurrentes y trombocitopenia. Las manifestaciones clínicas suelen aparecer durante el primer año de vida. El eccema adquiere las características de una dermatitis atópica con gran tendencia hemorrágica. Las infecciones se localizan preferencialmente en el tracto respiratorio tanto superior (conjuntivitis, sinusitis, otitis media) como inferior (bronquitis, neumonías). Los gérmenes responsables son especialmente microorganismos piógenos (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*).

Infecciones virales por herpes simple o por varicela zoster suelen ser severas y condicionar una alta morbimortalidad. El cuadro clínico puede completarse con manifestaciones de autoinmunidad como vasculitis, glomerulonefritis o anemias. Típicamente presentan trombocitopenia persistente con microplaquetas (volumen plaquetario disminuido). El compromiso inmune afecta tanto a la inmunidad mediada por linfocitos T como a la mediada por anticuerpos. Se observa una disminución progresiva de los linfocitos totales especialmente a expensas de los T. Estos van perdiendo su capacidad proliferativa y citotóxica. Los diversos isotipos de inmunoglobulinas van sufriendo cambios, aumentando la IgA y la IgE y disminuyendo la IgM. En algunos casos puede documentarse déficit de las subclases de IgG2 e IgG4. Característicamente, la capacidad de formar anticuerpos ante antígenos polisacáridos (isohemaglutininas, anticuerpos anti neumocócicos) se va perdiendo. El defecto molecular responsable corresponde a alteraciones en la proteína WASP (Wiskott Aldrich Syndrome Protein), proteína que interviene en la regulación de diversas funciones linfocitarias y plaquetarias. Mutaciones a lo largo del gen WASP han sido identificadas.

La evolución natural lleva a la muerte en las primeras décadas de la vida por procesos linfoproliferativos, infecciones severas o hemorragias. La única posibilidad terapéutica es el trasplante de médula ósea alogénico.

4.2.3.2 Ataxia Telangiectasia. La ataxia telangiectasia (AT) es una enfermedad de transmisión autosómica recesiva caracterizada por presentar ataxia cerebelosa, telangiectasias oculocutáneas e infecciones recurrentes. Estas últimas afectan por lo general al árbol respiratorio en forma de otitis, bronquitis purulentas o neumonías. La ataxia que suele hacerse evidente cuando el niño inicia su marcha, tiene curso progresivo llevando a una gran incapacidad. Las telangiectasias aparecen a edades variables, por lo general antes de los 5 – 7 años de edad en conjuntiva bulbar y/o pabellones auriculares. Característicamente la α feto proteína se encuentra elevada en un 95 % de los casos. La IgG puede encontrarse normal o disminuida, asociada o no a deficiencias de IgG2 o IgG4. En la gran mayoría, la IgA se halla ausente al igual que la IgE. La IgM es normal o elevada. La formación de distintos anticuerpos se va deteriorando progresivamente. La inmunidad celular, inicialmente poco afectada, va evidenciando con el tiempo una franca linfopenia.

Una característica muy particular de este cuadro es la hipersensibilidad a las radiaciones ionizantes y la falla en los mecanismos normales de reparación del ADN responsables de rupturas cromosómicas que involucran particularmente a los genes que codifican para los receptores de linfocito T y para las inmunoglobulinas de superficie. El gen denominado atm (ataxia telangiectasia mutations) codifica para una proteína que interviene en diferentes eventos intracelulares que participan en el control del ciclo celular. El pronóstico es desfavorable, no encontrándose un tratamiento curativo. Los pacientes suelen fallecer en la segunda década de sus vidas por secuelas pulmonares o enfermedad linfoproliferativa.

4.2.3.3. Anomalía de DiGeorge. La anomalía de DiGeorge resulta de alteraciones en el desarrollo de la tercera y cuarta bolsas faríngeas durante la embriogénesis temprana. En ciertos casos el compromiso de la segunda, quinta o sexta bolsa también pueden estar presentes.

Las manifestaciones o alteraciones más frecuentemente observadas son la cardiopatía congénita tipo interrupción del arco aórtico tipo b, convulsiones neonatales por hipocalcemia por insuficiencia paratiroidea, dismorfismo facial (pabellones auriculares malformados, rotados y de implantación baja, hipertelorismo, filtrum corto, micrognatia, úvula bífida y paladar ojival). Desde el punto de vista inmunológico se observa aplasia o hipoplasia tímica evidenciada por la ausencia de imagen tímica en la radiografía lateral de tórax. La valoración inmunológica puede arrojar resultados variables, desde la total normalidad hasta una deficiencia celular severa. Se han descrito varias deleciones o microdeleciones de la secuencia del ADN en la región 22q11.2. El diagnóstico de esta alteración se realiza por medio de hibridación in situ con lectura fluorescente por microscopía óptica (FISH) utilizando sondas específicas.

4.2.3.4 Síndrome de Hiper IgE²⁸. Este cuadro, también es conocido como síndrome de Job o de Buckley, afecta a ambos sexos y su defecto molecular todavía permanece desconocido. Si bien la mayoría de los casos son esporádicos, formas de herencia autosómica dominante han sido ampliamente documentadas. Los pacientes presentan dos tipos de alteraciones. Una de ellas se relaciona a un disturbio inmunológico: infecciones recurrentes (especialmente por *Staphylococcus aureus*) en piel, pulmón, hueso, hígado; dermatitis eccematosa crónica; eosinofilia y niveles extremadamente elevados de IgE sérica (por lo general mayor a 2000 UI/ml). Característicamente, la infección pulmonar suele complicarse con la formación de neumatoceles. Las otras manifestaciones corresponden básicamente a alteraciones esqueléticas, dismorfismo facial y alteraciones de la dentición. Desde el punto de vista inmunológico puede documentarse niveles normales o elevados de IgG, deficiencia de IgG2, deficiente formación de anticuerpos específicos, grados variables de compromiso celular T y quimiotaxis disminuida de los polimorfonucleares.

El tratamiento se basa en prevenir las infecciones con una cobertura antibiótica de amplio espectro continua (trimetoprim-sulfametoxazol), realizar cuidados dermatológicos, indicar suplementación con gammaglobulina endovenosa si se documenta la deficiencia de anticuerpos y seguir un plan de terapia respiratoria en caso de complicaciones pulmonares crónicas. Ciertos casos se han beneficiado con el tratamiento con Interferón en forma preventiva.

4.2.4 Defectos congénitos fagocíticos²⁹. Los defectos a este nivel, se pueden presentar en el número, en la función de los fagocitos, o en ambas circunstancias. Su incidencia en América Latina estimada en año 2006 por LAGID corresponde al 8,6% del total de las inmunodeficiencias propuestas por la clasificación de la Sociedad Inmunológica de la Unión Internacional (IUIS), Comité de clasificación de inmunodeficiencias primarias, donde la enfermedad granulomatosa crónica se destaca como la principal entidad de este grupo. Son trastornos raros que predisponen a infecciones severas de piel, partes blandas, pulmones, hígado y huesos. Son comunes la linfadenitis y hepatoesplenomegalia, así como úlceras orales, gingivitis y periodontitis. Los gérmenes responsables más comúnmente hallados son las bacterias *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Serratia* y los hongos *Aspergillus* y *Candida*. A continuación se estudiarán los defectos primarios que comprometen diferentes funciones de los neutrófilos.

²⁸ GRIMBACHER B, HOLLAND S, GALLIN J et al. Hyper IgE Syndrome with Recurrent Infection: An Autosomal Dominant Multisystem Disorder. En: *New England Journal of Medicine*. Vol 340 (1999); p 692 –702

²⁹ LEKSTROM-HIMES J, GALLIN J. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. En: *New England Journal of Medicine*. Vol 343, No 23 (2000); p 1703 - 1714.

4.2.4.1. Enfermedad Granulomatosa Crónica³⁰. La Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC) es caracterizada por un defecto en la actividad antimicrobiana de los fagocitos, debido a la incapacidad para producir radicales libres de oxígeno*. La ausencia de radicales intermediarios de oxígeno permite la supervivencia de los microorganismos fagocitados.

Como resultado, la mayoría de pacientes presentan infecciones recurrentes causadas principalmente por microorganismos catalasa positivos (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas* y especies de *Aspergillus*) y hongos que se acompañan de la formación de prominentes granulomas. En esta patología existen dos patrones de herencia: 1) ligada a X por mutación en el gen de la *phox 91* (Xp21.1). Representa la forma más frecuente (65%), de comienzo más temprano y curso más severo y 2) autosómica recesiva por mutaciones en los genes de la *phox 22* (16q24), *phox 47* (7q11.23) y *phox 67* (1q25). Los fagocitos de estos pacientes no producen anión superóxido ni peróxido de hidrógeno después de la ingestión de microorganismos, los cuales sobreviven dentro de las células y activan una respuesta mediada por células y la formación subsecuente de granulomas. Este defecto molecular se ubica en la deficiente actividad del complejo enzimático NADPH oxidasa, enzima que cataliza la producción de radicales de oxígeno con actividad microbicida. La enzima está formada por 4 componentes, 2 de ellos (*phox 91* y *phox 22*) ubicados en la membrana plasmática del fagocito formando el citocromo B558 y otros dos (*phox 47* y *phox 67*) ubicados en el citoplasma. La activación del sistema requiere la movilización de los componentes citoplasmáticos hacia la membrana y su acople al citocromo. La ausencia o disfunción de alguno de estos componentes imposibilita el correcto funcionamiento enzimático. Cada componente está codificado por genes ubicados en diferentes cromosomas.

La infección sistémica por *Aspergillus* dentro de esta entidad clínica, suele tener un curso fatal en la mayoría de los casos. Otros microorganismos hallados son micobacterias y nocardia. Complicaciones por BCG locales o diseminadas son frecuentes. Otra característica de la enfermedad es la formación de granulomas a nivel de tracto urinario y digestivo responsables de hidronefrosis y síndrome pilórico.

El diagnóstico se establece demostrando por diferentes métodos una capacidad oxidativa de los fagocitos ausente o francamente disminuida. Para ello se utiliza:

- Prueba del nitroazul de tetrazolo: El cambio de coloración que sufre el colorante NBT en el interior del fagocito de blanco-amarillento a azul intenso al ser reducido evidencia la generación normal de radicales de oxígeno.

³⁰ WINKELSTEIN J, MARINO K, JOHNSTON R. Chronic granulomatous Disease: Report on a Registry of 368 patients. En: *Molecular Immunology*. Vol 35 (1998); p 795.

- Quimioluminiscencia: es la medición de la energía en forma de luz generada por los radicales oxígeno durante la activación de los fagocitos por un quimioluminómetro.

- Medición de la producción de peróxido de hidrógeno en citometría de flujo utilizando como detector fluorescente la dihidrorodamina (DHR). El tratamiento se basa fundamentalmente en medidas preventivas y conservadoras. Contraindicar la vacunación BCG e indicar una profilaxis antibiótica de trimetoprim-sulfametoxazol de 4-5 mg/Kg/día, de una única toma diaria, todos los días, representan las medidas más importantes.

La profilaxis antifúngica es más discutida aunque parecería tener su indicación. En casos con manifestaciones severas tempranas se puede iniciar una terapia preventiva con interferón gamma por vía subcutánea en dosis de 50 mcg/m² de superficie corporal, 3 días a la semana.

4.2.4.2. Defectos de Adhesión Leucocitaria (LAD)³¹. La falta de expresión de un grupo de proteínas en la superficie celular denominadas moléculas de adhesión genera una deficiente respuesta inmune. Existen dos entidades: LAD-1 y LAD-2. LAD-1, de herencia autosómica recesiva, comprende defectos en las cadenas de las moléculas LFA1 (CD11a-CD18), CR3 (CD11b-CD18) y glucoproteína 150-95 (CR4 o CD11c-CD18). La edad de comienzo de las manifestaciones clínicas y su gravedad dependen del grado de expresión de las moléculas. Las formas severas (menos del 1% de expresión) presentan sus primeras manifestaciones en periodo neonatal con retardo en la caída del cordón umbilical y posterior onfalitis, piodermitis necrotizantes, neumonía o sepsis por *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* o *E. coli*. Las formas moderadas (expresión entre 10-20%) se presentan en edades más avanzadas con otitis media aguda, fístulas de tejido celular subcutáneo (especialmente perianales) y periodontitis.

Característicamente, en las lesiones no se observa formación de pus, a nivel hematológico se constata marcada neutrofilia. El diagnóstico se confirma demostrando la ausencia o disminución de la expresión del CD18 en la superficie celular por citometría de flujo. Las formas severas tienen un curso fatal en los primeros años de vida por lo cual deben ser sometidas a un TMO alogénico.

LAD-2: Se ha visto un número reducido de pacientes con manifestaciones similares a LAD 1, acompañadas de talla baja y retardo mental, en los que se ha encontrado deficiencia de otra molécula denominada sialil Lewis X (CD15).

³¹ PALLER A, NANDA V, SPATES Ch, GORMAN M. J. Leukocyte adhesion deficiency: Recurrent childhood skin infections. En: American Academy Dermatology. Vol 31(1994); p 316 – 319

4.2.5. Deficiencias del complemento³². Se han descrito deficiencias genéticas de casi todas las proteínas que participan de una u otra forma del sistema complemento.

Mientras la gran mayoría de ellas se transmite en forma autosómica recesiva, la deficiencia de properdina lo hace con patrón recesivo ligado al sexo y la deficiencia de C1q inhibidor como autosómico dominante. Cada una de estas proteínas puede ser medida a nivel sérico mediante técnicas de inmunodifusión radial.

Una aproximación diagnóstica puede lograrse midiendo la actividad hemolítica total (CH50). Diferentes cuadros sindrómicos han sido asociados a estas deficiencias:

4.2.5.1. Angioedema hereditario o edema angioneurótico familiar. Se debe a la deficiencia cuantitativa (85 % de los casos) o funcional de la proteína reguladora C1q inhibidor. Clínicamente se presenta con episodios agudos de hinchazón no dolorosa ni urticariana de labios, extremidades o párpados.

El compromiso laríngeo puede ser fatal. Dolores abdominales pueden hacer pensar en una causa quirúrgica aguda. Cada episodio suele durar 2 a 3 días para desaparecer progresivamente. Factores como el estrés emocional, ejercicios vigorosos o intervenciones odontológicas / quirúrgicas pueden actuar como desencadenantes. El diagnóstico se basa en el antecedente familiar comúnmente referido, la baja concentración del C4 y la ausencia o disfunción del C1q inhibidor.

Mientras que las deficiencias de C3, C2, factor I o factor H generan aumentada susceptibilidad a infecciones piógenas por *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*, las deficiencias de C5, C6, C7, C8, C9, factor D o properdina lo hacen por *Neisseria meningitidis* o *gonorrhoeae* (meningoencefalitis).

4.2.5.2. Cuadros semejantes a Lupus Eritematoso Sistémico. Las deficiencias de C1q, C1r, C4, C2, C3, C5, C6, C7 o C8 pueden manifestar rash, artritis, glomerulonefritis o vasculitis. En algunos casos se ha podido documentar incluso la presencia de anticuerpos antinucleares (FAN).

4.2.5.3. Deficiencia de MBL. En la tercera vía de activación del complemento, donde interactúa la Lectina fijadora de manosa con los carbohidratos situados en la superficie de varios microorganismos. La MBL es una proteína presente en bajas concentraciones en plasma (~1.5µg/ml). Tiene una estructura homóloga a C1q y desencadena la activación del complemento a través de la vía clásica o

³² FRANK MM, VOLANAKIS JE, DENSEN P. Complement deficiencies and infection: The Human Complement System in Health and Diseases. New York: Marcel Dekker, 1998.p 409 - 422.

alterna, activando dos proteasas de serina denominadas proteasas 1 y 2 relacionadas con la lectina de unión a manosa (MASP1 y 2). Se piensa que esta vía del complemento posee particular importancia en la niñez temprana, especialmente durante el periodo de la protección conferida por los anticuerpos maternos y aún no se cuenta con un repertorio eficiente de anticuerpos (6 a 18 meses de edad). Se estima que hasta el 5% de la población general posee un defecto génico que se traduce en niveles sustancialmente reducidos de MBL en plasma. La deficiencia de MBL se hereda bajo un patrón autosómico recesivo. Los pacientes con deficiencia de MBL experimentan infecciones frecuentes, como infecciones pulmonares y otitis media recurrente, diarrea y septicemia causadas por diferentes bacterias. Así mismo se asocia con susceptibilidad incrementada a la infección por VIH, a desarrollar enfermedades autoinmunitarias como el lupus eritematoso sistémico³³.

4.3. DIAGNÓSTICO³⁴

4.3.1 Diagnóstico prenatal. El conocimiento del defecto molecular en la mayoría de estas IDP permite, utilizando estudios de biología molecular en muestras de vellosidades corionicas tomadas por biopsia entre las 8 y 10 semanas de gestación, realizar diagnósticos prenatales. En otros casos esta aproximación diagnóstica se puede establecer mas tardíamente, hacia las 20 – 22 semanas de gestación, por medio de análisis inmunológicos (fenotipo linfocitario, determinaciones enzimáticas, etc.) de sangre de cordón umbilical tomado por punción bajo control ecográfico.

4.3.2 Detección del estado de portadora/portadores. Estos mismos estudios moleculares y/o genéticos permiten reconocer mutaciones en los progenitores de un paciente determinado (caso índice ya caracterizado) definiendo su estado de portación (mujeres con mutación en uno de sus cromosomas X, mujeres o varones con mutaciones en sólo un alelo de sus cromosomas somáticos). Este conocimiento permite brindar un correcto asesoramiento familiar.

³³ GARRED P et al. Association of mannose binding lectin gene heterogeneity with severity of lung disease and survival in cystic fibrosis. In: Journal Clinical Investigation. Vol 23 (1999); p 33-68.

³⁴ CONLEY ME, NOTARANGELO LD, ETZIONI A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. En: Clinical Immunology. Vol 93 (1999); p 90 - 197

5. DISEÑO METODOLÓGICO

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Para la elaboración y desarrollo del tema objeto de esta investigación, se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de serie de casos, debido a la baja frecuencia de presentación de las inmunodeficiencias primarias en nuestro medio. En éste se plantea determinar dicha frecuencia en los niños que acuden a la consulta de “Infección Recurrente Patológica”, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, así mismo, se determinó el género, la edad, el lugar de procedencia y la forma de presentación más frecuente de este tipo de inmunodeficiencias, además de las pruebas de laboratorio empleadas para su diagnóstico, el tipo de tratamiento administrado a los pacientes y el pronóstico de los niños menores de 15 años con esta afección. Mediante la revisión de historias clínicas de los pacientes atendidos en la consulta de “Infección Recurrente Patológica” en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo durante el periodo comprendido entre Enero de 2004 a Enero de 2007, y la aplicación de un instrumento tipo formato, se recolectaron datos que permitieron caracterizar cada una de las variables a estudio. No se realizó ninguna intervención que modifique estos datos.

5.2 ÁREA DE ESTUDIO

La empresa social del estado, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, es una institución prestadora de servicios de salud pública, de tercer y cuarto nivel de complejidad, así mismo, es centro de referencia de la región sur colombiana. Por lo tanto, maneja patologías de diagnóstico y tratamiento complicado, que demandan la utilización de equipos especializados y pruebas de laboratorio que solo se pueden efectuar en un alto nivel de complejidad, y que desde luego, no son posibles de manejar en niveles inferiores.

El estudio se desarrolló haciendo revisión de las historias clínicas de aquellos pacientes menores de 15 años, que acudieron al HUNHMP a la consulta de “Infección Recurrente Patológica” del servicio de pediatría, la cual se desarrolla todos los jueves de 2 a 5 de la tarde en el área de consulta externa, y es dirigida por el Dr. Jairo Antonio Rodríguez, asesor clínico del presente trabajo de investigación y la Dra. Doris Salgado, pediatra del HUNHMP.

5.3 POBLACIÓN Y MUESTRA

La población de estudio fue conformada por pacientes pediátricos menores de 15 años, que acudieron al HUNHMP a la consulta de “Infección Recurrente” del servicio de pediatría dentro del área de consulta externa, durante el periodo comprendido entre enero de 2004 a Enero de 2007.

Para el proceso de selección de la muestra involucrada en la investigación se utilizó una muestra no probabilística que cumplía con los criterios de inclusión:

- Edad < 15 años
- Asistencia a la consulta de “Infección Recurrente Patológica” durante el periodo establecido.
- Diagnóstico de Inmunodeficiencia Primaria hecho por Laboratorio.

5.4 ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR LAS VARIABLES DE CONFUSIÓN

Para controlar las variables de confusión, previamente se han definieron y operacionalizaron las variables que hacen parte de este trabajo, de tal manera, que se evitaron la mala interpretación y caracterización de estas. Sin embargo, no se puede desconocer la existencia de ciertas condiciones metodológicas que influyen en el desarrollo del estudio y por consiguiente en el resultado, como son:

- Calidad de la historia clínica: se ha observado, que éste documento médico-legal no cuenta con toda la información necesaria acerca del paciente y su patología. Por lo tanto, los datos esenciales para el estudio en ciertas ocasiones son incompletos. Dicha variable de confusión se evaluó con la prueba piloto.
- El número de pacientes: debido a que el evento a estudio no es una patología de gran incidencia y prevalencia, tal vez no se contó con un volumen significativo para el estudio. No se puede controlar.

5.5 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

Para el estudio y el proceso de la recolección de datos, se realizó una revisión documental, donde se tomaron los datos de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencias primarias, menores de 15 años de edad que acudieron al HUNHMP a la consulta de “Infección recurrente” del servicio de pediatría dentro del área de consulta externa, durante el periodo comprendido entre enero de 2005 y enero de 2007 y se procedió a desarrollar una entrevista

con las familias de los pacientes para corroborar información de los registros y además para realizar un seguimiento en los pacientes.

La técnica de recolección de datos se realizó a través de la revisión de historias clínicas que se elaboraron durante el periodo en mención, en la consulta de “Infección recurrente”. Para esto, se procedió a crear un instrumento para la recolección de los datos de las historias clínicas. Dicho instrumento fue constituido por un formato que fue evaluado y revisado por expertos antes de ser aplicado. Posterior a ello, se solicitó la autorización por escrito al Dr, Jairo Antonio Rodríguez, asesor clínico del presente trabajo de investigación y miembro del grupo de profesionales encargados de la consulta de Infección recurrente, para poder acceder a los documentos requeridos, previa explicación del objetivo del estudio, del procedimiento a realizar y el compromiso de que la revisión de historias clínicas se hará con el debido respeto, ética y siguiendo las normas establecidas para acceder a la información que dichos documentos contienen.

Luego de obtener dicha autorización, se pasó a la oficina de Infectología pediátrica ubicada en el tercer piso del HUNHMP, donde se aplicó el formato previamente elaborado a las historias que cumplían con los criterios especificados. Esta actividad, se realizó en el horario de labores de la oficina de infectología 1 a 2 veces por semana o según disponibilidad de las investigadoras.

5.6 INSTRUMENTO PARA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

La recolección de la información se llevó a cabo, mediante la aplicación de un formato a las historias clínicas de los pacientes menores de 15 años con diagnóstico de inmunodeficiencias primarias. La realización de este formulario, fue basada en el protocolo de diagnóstico y manejo de inmunodeficiencias primarias, establecido en la consulta de “Infección recurrente”; además, en las descripciones teóricas de trabajos previos acerca de las manifestaciones clínicas, ayudas diagnósticas y etiología de las inmunodeficiencias primarias a nivel nacional e internacional. Así mismo, el instrumento para la recolección de la información tuvo en cuenta el propósito de éste estudio y las variables de interés ampliamente definidas en el proceso de operacionalización.

Dicho formato fue conformado por:

- Nombre del proyecto de investigación.
- Introducción.
- Variables sociodemográficas.
- Forma de presentación de la patología.
- Información sobre el diagnóstico.
- Información tratamiento y su respuesta. *Ver anexo 2.*

5.7 PRUEBA PILOTO

La prueba piloto, es una herramienta, mediante la cual se somete a ensayo a pequeña escala un determinado componente del proyecto, cuyo objetivo principal es prevenir errores o fallas en la investigación. Mediante la aplicación de ésta prueba, se evaluó el instrumento de medición en este trabajo, lo cual permite comprobar si realmente se pueden medir las variables que inicialmente se habían determinado para este fin, y de ésta establecer la utilidad del instrumento creado.

Esta prueba se realizó en el mes de abril de 2007, previa aprobación del instrumento y autorización para la revisión de historias clínicas de nuestro asesor clínico, el Dr, Jairo Antonio Rodríguez, quien hace parte del grupo de profesionales encargados de la consulta de “Infección recurrente”. Se tomaron 5 historias clínicas al azar que cumplieran con los criterios establecidos, y se introdujeron los datos en el formulario con el fin de observar la posibilidad de hallar todas las variables requeridas para el estudio. Encontrándose la necesidad de ajustar algunas variables como la forma de presentación de las inmunodeficiencias y de suprimir otras como el pronóstico de los pacientes por ser una variable no hallada durante la aplicación de la prueba piloto.

5.8 CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN

Una vez efectuada la recolección de los datos, se realizó la recopilación y análisis de los mismos utilizando el programa EPI-INFO versión 3.3.2 de febrero 9 de 2005, diseñado para el análisis de datos epidemiológicos, buscando de esta manera almacenar sistemáticamente la información y hacer una correlación de las variables en tablas y gráficos, que permitan una mejor presentación y entendimiento al realizar el análisis de los resultados.

5.9 FUENTES DE INFORMACIÓN

Se utilizaron fuentes de información indirecta como la consignada en las historias clínicas que se encuentran archivadas en la oficina de Infectología pediátrica del Hospital Universitario de Neiva, a las cuales se les aplicó el instrumento diseñado para los pacientes con Inmunodeficiencias primarias dentro del periodo de estudio.

5.10 PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Se realizó un análisis estadístico descriptivo, de acuerdo con los objetivos del estudio, se emplearon proporciones, frecuencias y promedios. Dicho análisis se llevó a cabo por medio del software Epi Info, para crear una base de datos con las

variables objeto del estudio y se obtuvieron gráficas, tablas, que permitieron una mejor interpretación de los resultados.

5.11 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se tuvieron en cuenta los principios éticos básicos de beneficencia, no maleficencia, respeto a la dignidad humana y justicia, manteniendo en absoluta reserva la información y obedeciendo la ley de ética médica, en lo concerniente al secreto profesional mediante la protección de la identidad de los pacientes.

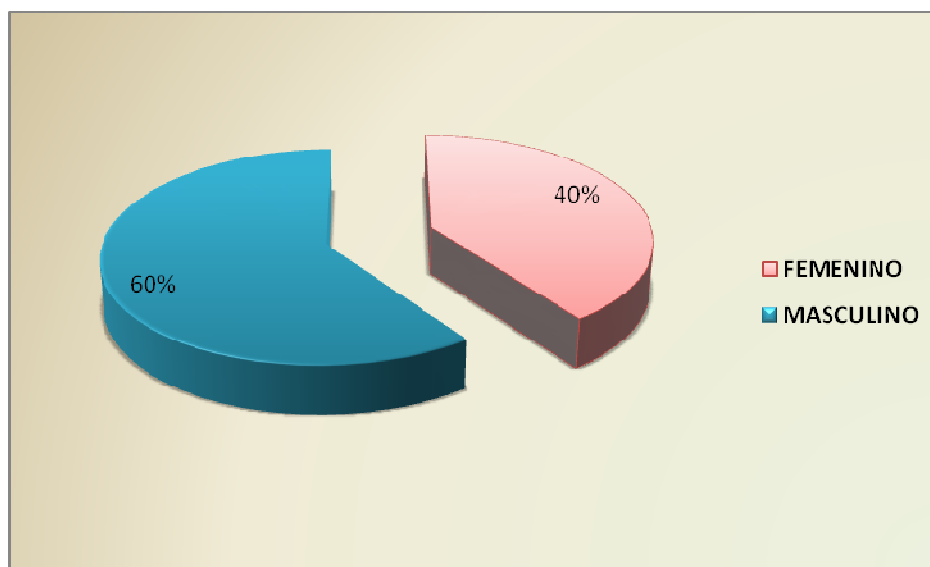
De igual manera la información obtenida en este estudio solo fue utilizada para desarrollar los objetivos de la investigación, con carácter exclusivamente académico, por lo cual no se divulgaron nombres, direcciones ni teléfonos u otra información de índole personal. Igualmente, se salvaguardó la historia clínica, no se fotocopió la información plasmada ni se destruyó.

6. RESULTADOS

De las 48 historias clínicas correspondientes a los niños que asistieron consulta de infección recurrente del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo durante el periodo de Enero de 2004 - Enero de 2007, 25 de estas cumplían con los criterios de inclusión para este estudio, es decir, tenían menos de 15 años, eran acudientes a la consulta ya mencionada durante el respectivo periodo de estudio y lo más importante, se les había hecho el diagnóstico de alguna inmunodeficiencia primaria mediante laboratorio.

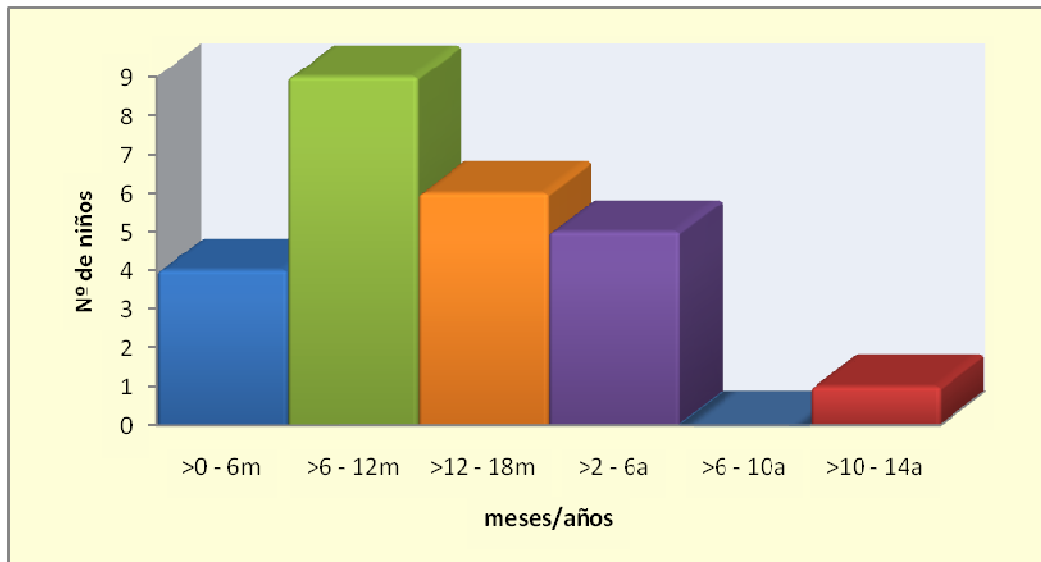
En cuanto a las variables sociodemográficas analizadas, encontramos en relación con el género una mayor presentación de casos en el sexo masculino que en el femenino (gráfica 1).

Gráfica 1. DISTRIBUCION POR GÉNERO DE LOS CASOS DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN NIÑOS. ENERO DE 2004 A ENERO DE 2007.



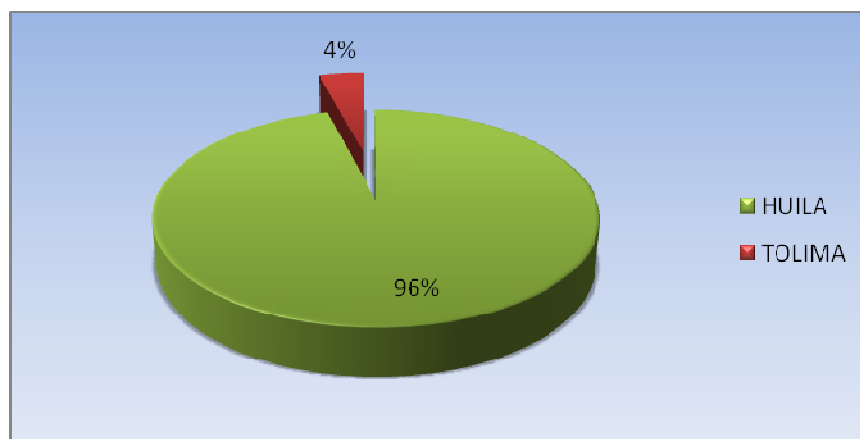
Los datos obtenidos de la variable grupo etáreo, nos muestran que los infantes más afectados son los menores de 2 años, con un total de 19 niños, particularmente aquellos entre los 6 y los 12 meses, seguido de los niños entre 12 y 18 meses y 2 a 6 años con seis y cinco casos respectivamente. Sólo se presentó un caso con una edad mayor de 10 años (gráfica 2).

Gráfica 2: DISTRIBUCIÓN POR EDAD DE LOS NIÑOS CON INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS. ENERO DE 2004 A ENERO DE 2007.

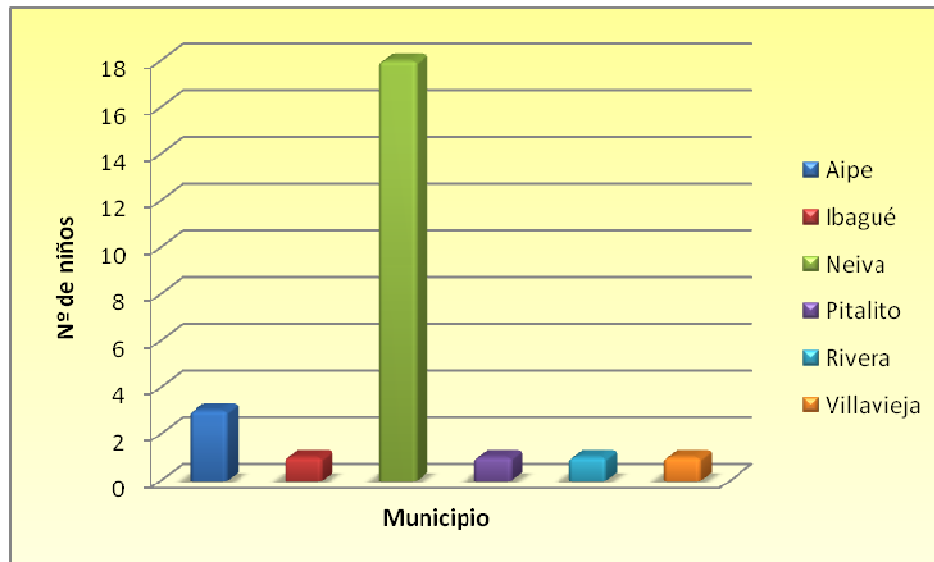


Respecto al lugar de procedencia, la mayoría de los pacientes eran provenientes del departamento del Huila, un menor procedía del Tolima; a su vez la distribución por municipio muestra que Neiva es la principal ciudad con 18 casos, seguida muy lejanamente por Aipe con 4 casos, e Ibagué, Pitalito, Rivera y Villavieja cada una con un caso. Cabe destacar que el 100% de los pacientes incluidos en el estudio eran procedentes del área urbana (gráficas 3 y 4).

Gráfica 3: DISTRIBUCIÓN POR DEPARTAMENTO DE LOS NIÑOS CON INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS. ENERO DE 2004 A ENERO DE 2007.



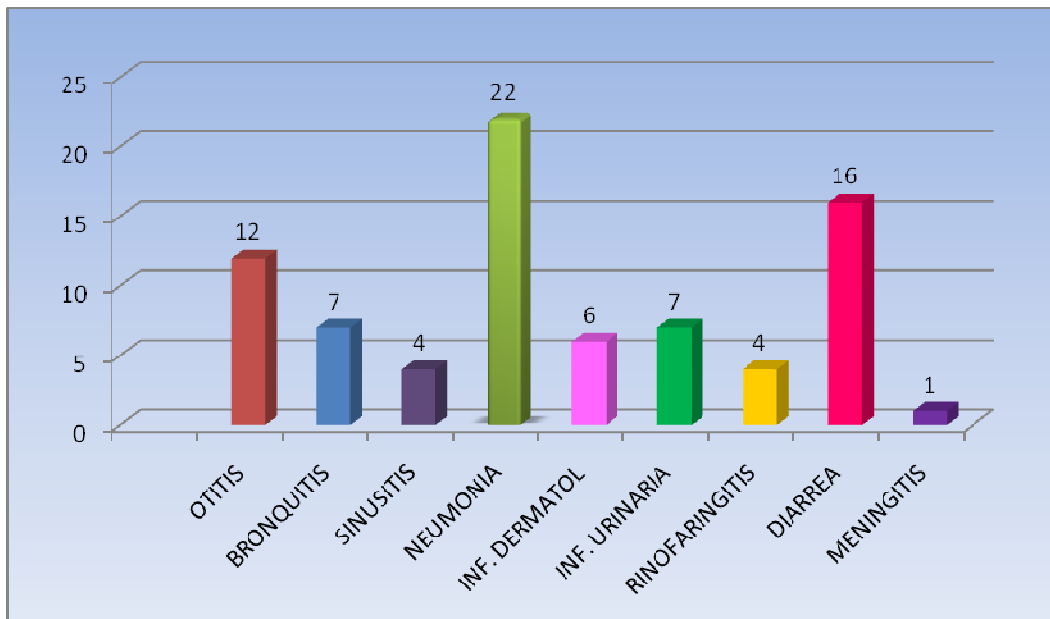
Gráfica 4: DISTRIBUCIÓN POR MUNICIPIO DE LOS NIÑOS CON INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS. ENERO DE 2004 A ENERO DE 2007.



Al hallar la frecuencia de las inmunodeficiencias primarias, obteniendo la relación entre el número de niños diagnosticados con inmunodeficiencias primarias sobre total de pacientes pediátricos atendidos en la consulta de infección recurrente del HUN, encontramos que esta es de 52.08%.

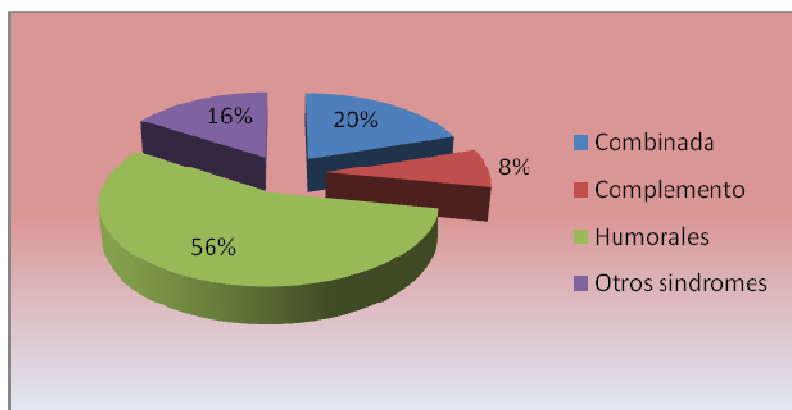
Al analizar el tipo de infección mas frecuente en los 25 pacientes incluidos en este estudio, se observó, que 22 cursaron con Neumonía durante el curso de su enfermedad, en segundo lugar de frecuencia se halla la diarrea, mientras la otitis se acomoda en el tercer lugar con 12 casos; es importante tener en cuenta, que los niños pudieron haber cursado con más de una infección según el defecto molecular y las alteraciones inmunes, además del compromiso del estado general de los pacientes (Gráfica 5).

Gráfica 5. FORMA DE PRESENTACIÓN (INFECCIONES) EN LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS. ENERO 2004- ENERO 2007.



En cuanto al tipo de inmunodeficiencia, es importante destacar que la deficiencia de anticuerpos es la alteración más frecuente del sistema inmune, con el 56% de los pacientes diagnosticados. Mientras la de tipo combinada y otros síndromes se encuentran en un 20 y 16% de los casos respectivamente. Se hallaron 2 pacientes con alteración de los niveles de MBL, que se incluyeron en la categoría de Inmunodeficiencia primaria por alteración del complemento, correspondiendo al 8% del total de niños (Gráfica 6).

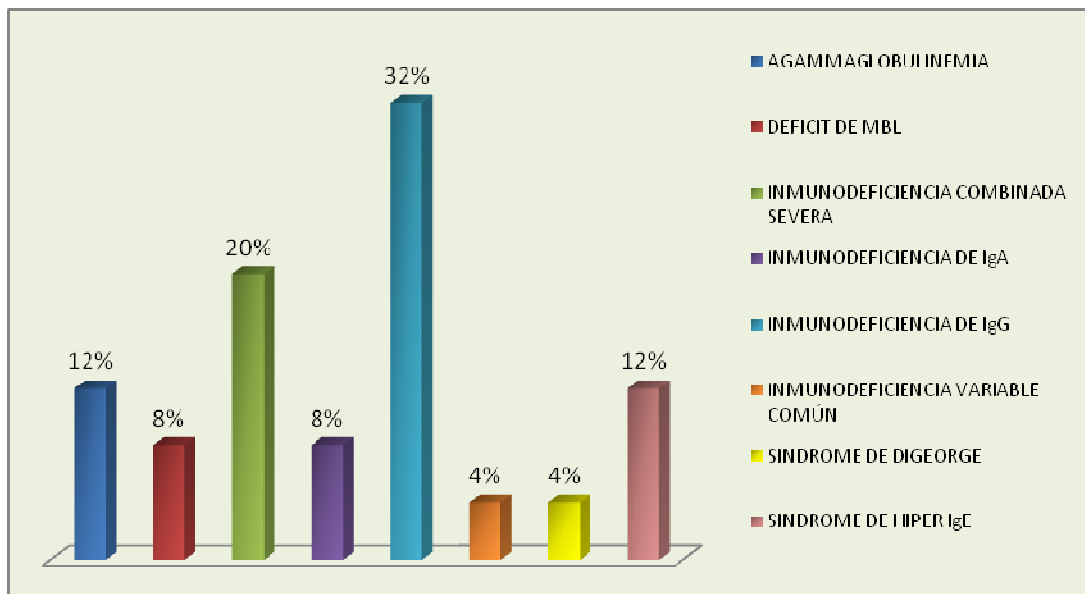
Gráfica 6. TIPO DE INMUNODEFICIENCIA PRESENTADA POR LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS. ENERO 2004-ENERO 2007.



Al investigar más allá sobre el punto anterior y determinar el diagnóstico específico de la inmunodeficiencia primaria, encontramos que la mayor proporción de ellos

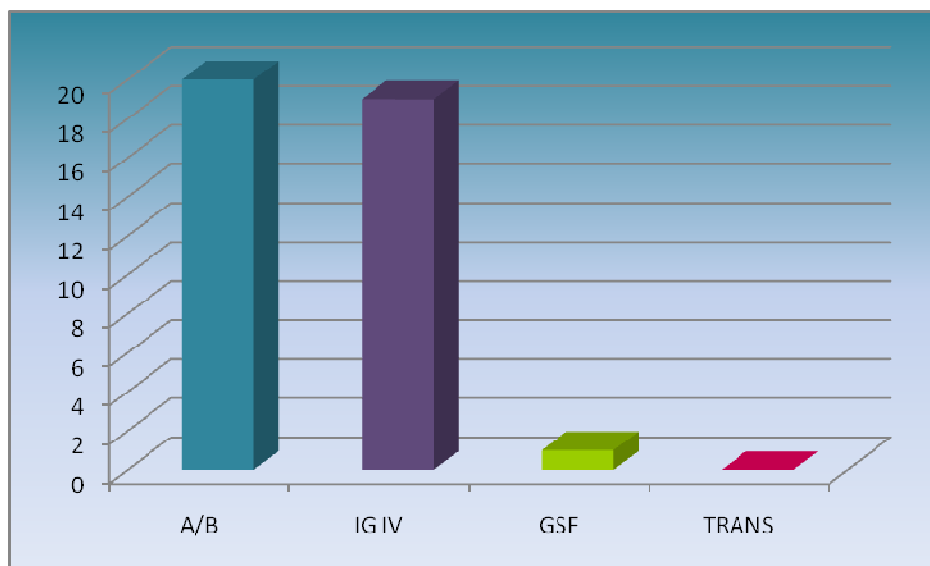
corresponden a la deficiencia de IgG (32%), seguida de la inmunodeficiencia combinada severa 20%, estando en tercer lugar el síndrome Hiper IgE y la agammaglobulinemia, cada uno con 12%. Como se mencionó previamente dos pacientes presentaron deficiencia de MBL, de igual forma, a dos pacientes se les diagnosticó Inmunodeficiencia de IgA, y sólo un paciente tenía como diagnóstico síndrome de Digeorge. (Gráfica 7).

Gráfica 7. DISTRIBUCIÓN POR DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS. ENERO 2004-ENERO 2007.



Al referirnos al tratamiento de las patologías objeto de este estudio, sabemos que por ser la enfermedad infecciosa la forma de presentación predominante, el uso de antibióticos es una pieza clave para evitar el deterioro de los pacientes con síndrome de infección recurrente. En sí, el tratamiento encaminado a controlar y a mantener la respuesta inmune en estos pacientes es la Gammaglobulina endovenosa, la cual desempeña un papel crucial en el tratamiento de las deficiencias de anticuerpos principalmente y en otros tipos de inmunodeficiencias en este estudio. (Gráfica 8).

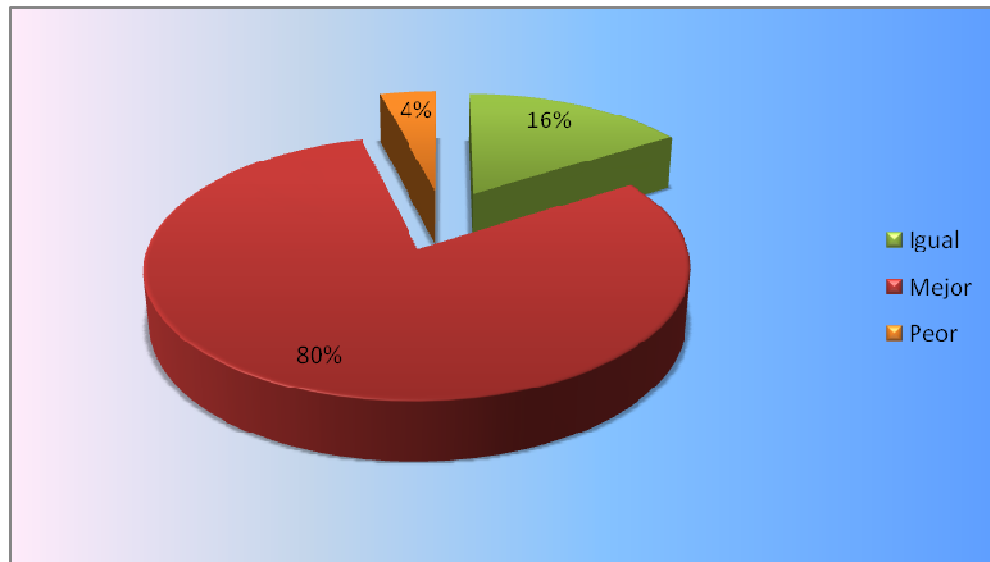
Gráfica 8. TRATAMIENTO EMPLEADO EN LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS. ENERO 2004-ENERO 2007.



Indudablemente el tratamiento de las inmunodeficiencias primarias en los niños del presente estudio ha tenido un impacto muy favorable en su estado de salud (Gráfica 9). La gran mayoría de los pacientes se encuentra mejor con respecto a su estado de salud previo. Sin embargo existe un 16% de los pacientes que no han tenido modificaciones en su estado de salud posterior al tratamiento recibido. Dentro de este porcentaje, se hallan pacientes sintomáticos que aún presentan diferentes infecciones, entre las cuales se encuentran fiebres recurrentes, diarreas y neumonías que no han mejorado con el tratamiento instaurado por el personal médico. Sólo un paciente de sexo femenino, quien había presentado neumopatías crónicas y falla cardiaca asociado a infecciones recurrentes, a pesar de haber recibido tratamiento, no tuvo variaciones en su estado clínico, sino que empeoró y finalmente falleció hace año y medio.

Todos los pacientes que mejoraron con el tratamiento, actualmente se encuentran asintomáticos, observándose el efecto favorable de este sobre la salud de los infantes. Los 4 pacientes cuyo estado de salud no se modificó con el tratamiento aún presentan cuadros de infecciones recurrentes.

Gráfica 9. RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS SEGÚN CONCEPTO EMITIDO POR EL FAMILIAR DE. ENERO 2004-ENERO 2007.



7. DISCUSIÓN

De los 25 pacientes incluidos en el estudio, se observó una mayor presentación de casos en el género masculino en relación con el género femenino. Esta observación es similar a la reportada en el primer estudio epidemiológico de Noruega donde la proporción por género en los niños fue de 2:1, siendo mayor el número de pacientes de sexo masculino. En este estudio los autores mencionan que esto se debe a las enfermedades con patrón de herencia ligado al X³⁵. Sin embargo en el Hospital Universitario no se han realizado estudios moleculares, para identificar específicamente los genes y cromosomas involucrados en estas patologías y así poder determinar si están vinculadas con el sexo.

El resultado obtenido del grupo etéreo, nos muestra que los infantes más afectados son los menores de 2 años, con un total de 19 niños, particularmente aquellos entre los 6 y los 12 meses, lo cual está ligado a la presentación recurrente de procesos infecciosos principalmente en este grupo de edad, caracterizada porque los niños tienen un sistema inmune inmaduro y además, cursan con una inmunodeficiencia primaria. Una posible explicación a este fenómeno podría ser, que durante los primeros meses de vida, los pacientes con inmunodeficiencias primarias están protegidos por IgG materna circulante, la cual ha cruzado la placenta durante la gestación. Es por eso que desde los cuatro a seis meses, lapso en que se disminuye la concentración de esta inmunoglobulina proveniente de la madre, comienzan las infecciones de forma recurrente que alertan a los padres a buscar asistencia médica y es en este periodo de edad cuando más se realiza el diagnóstico. Nuestros resultados se asemejan a los encontrados en Singapur, durante el año 2003 fue publicado un estudio que involucró a pacientes desde tres semanas hasta 69 años de edad y observaron que el diagnóstico se hace principalmente dentro de los 12 meses de edad al presentar numerosos episodios de otitis, sinusitis y neumonía³⁶.

Respecto al lugar de procedencia, la mayoría de los pacientes provenían del departamento del Huila, sólo un menor procedía del Tolima; esto debido a la ubicación geográfica y cobertura del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. A su vez la distribución por municipio muestra que Neiva es la principal ciudad con 18 casos, seguida muy lejanamente por Aipe con 4 casos, e Ibagué, Pitalito, Rivera y Villavieja cada una con un caso. Cabe destacar que el 100% de los pacientes incluidos en el estudio eran procedentes del área urbana. Lo anterior, podría atribuirse a una mayor accesibilidad a los servicios de salud por parte de los niños del área urbana o a factores ambientales que ejercen su papel durante la gestación o los primeros años de vida, lo que requiere de mayores investigaciones para su identificación y posible intervención.

³⁵ ASBJORG, Op. cit., p. 21.

³⁶ LIM, Op. cit., p. 22.

En cuanto al tipo de inmunodeficiencia, es importante destacar que la deficiencia de anticuerpos es la alteración más frecuente del sistema inmune en este estudio, con el 56% de los pacientes diagnosticados, seguida de la inmunodeficiencia tipo combinada y otros síndromes. Tan sólo 2 pacientes tenían alteración de los niveles de MBL, que se incluyeron en la categoría de Inmunodeficiencia primaria por alteración del complemento, correspondiendo al 8% del total de niños. Resultados que se asemejan a los encontrados en otras investigaciones tales como el de LAGID en su segundo reporte de inmunodeficiencias primarias en Latinoamérica desarrollado en el 2007, 3321 pacientes fueron diagnosticados con inmunodeficiencias primarias y por lo tanto registrados en 12 países, encontrándose la siguiente distribución: inmunodeficiencia de predominio de anticuerpos 53%, otros síndromes de inmunodeficiencias bien definidos 22.6%, inmunodeficiencia combinada 9.5%, alteraciones fagocíticas 8.6%, enfermedades de la desregulación inmune 3.3% y deficiencias del complemento 2.8%³⁷.

De igual forma en Singapur hallaron que la inmunodeficiencia primaria más frecuente es la deficiencia de anticuerpos con 41% de los pacientes, principalmente la IDVC; en un segundo lugar, están otros síndromes con un 17.9%, mientras los defectos fagocíticos, representada principalmente por la enfermedad granulomatosa ocupan el tercer lugar con el 15.4% de los casos; por último se ubican las inmunodeficiencias asociadas con otros defectos mayores y las inmunodeficiencias combinadas 12.8% y 10.3% respectivamente. En Noruega, la distribución es similar,³⁸ la deficiencia de Anticuerpos representa el 50.8% de los casos, la deficiencia combinada incluida otros síndromes corresponde al 12.4%, deficiencias de complemento 21.0%, desórdenes de fagocitos 6.7%, inmunodeficiencia asociada con otras enfermedades congénitas en un 9.1%. Un estudio realizado en Taiwan, consolidó los datos obtenidos en esa región, en Latinoamérica y en países como Suecia, Suiza, España, Italia, Australia; alcanzando una muestra de 3369 pacientes, encontrándose que las deficiencias de predominio de anticuerpos correspondían al 65% de los casos, las deficiencias combinadas ocupaban el segundo lugar con el 15%, el desorden de fagocitos 10%, alteraciones de la inmunidad celular en 5% y las deficiencias del complemento el 5%³⁹.

Al analizar el tipo de infección mas frecuente en los 25 pacientes incluidos en este estudio, se observó, que 22 cursaron con Neumonía durante el tiempo de enfermedad, en segundo lugar de frecuencia se halla la diarrea, mientras la otitis se acomoda en el tercer lugar con 12 casos. Lo anterior coincide con los descrito por Ween-I Lee et al, quienes consideran que las infecciones sinopulmonares recurrentes (otitis media, sinusitis y neumonía) son las presentaciones más comunes en todos los tipos de inmunodeficiencias excepto los defectos congénitos

³⁷ LEIVA, Op. cit., p. 22.

³⁸ ASBJORG, Op. cit., p. 21.

³⁹ WEN-I LEE, Op cit., p. 31.

de fagocitos, en donde predominan las infecciones severas de la piel y septicemia, causada principalmente por bacilos gran negativos (seudomona y salmonella)⁴⁰. En México se realizó un estudio similar al nuestro, con 24 pacientes diagnosticados con diferentes tipos de inmunodeficiencia primaria, dos tercios de ellos se les detectó neumopatías mediante estudios radiográficos, siendo las bronquiectasias las más frecuentes (12 pacientes, 75%). Otra complicación es la sinusitis crónica, que en el estudio de Mogica et al, el 79% de los pacientes tenían este padecimiento, en particular sinusitis maxilar. En nuestro estudio fue difícil establecer los episodios de cada una de las infecciones de los niños, debido a historias clínicas incompletas⁴¹.

Al determinar el diagnóstico específico de la inmunodeficiencia primaria, encontramos que la mayor proporción de ellos corresponden a la deficiencia de IgG (32%), seguida de la inmunodeficiencia combinada severa 20%, estando en tercer lugar el síndrome Hiper IgE y la agammaglobulinemia, cada uno con 12%. Como se mencionó previamente dos pacientes presentaron deficiencia de MBL, de igual forma, a dos pacientes se les diagnosticó Inmunodeficiencia de IgA, y finalmente se realizó el diagnóstico de síndrome de Digeorge y de IDVC a un sólo paciente en cada uno.

Esto contrasta un poco con los datos encontrados en la literatura mundial donde el principal tipo de inmunodeficiencia primaria es la de IgA, como lo demuestran los estudios de España⁴², Japón⁴³, Singapur⁴⁴. Lo anterior podría ser explicado por una carga genética diferente en nuestro país que nos hace distintos de las personas de otros países pues los resultados arrojados por el programa "Detección y Manejo del Síndrome de Infección Recurrente - Inmunodeficiencias Primarias", de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, muestran de igual forma como es poco frecuente diagnosticar niños con inmunodeficiencia de IgA, siendo para ellos más frecuente encontrar Síndrome de Hiper IgE (9 casos de 554 estudiados), Hipogamaglobulinemia Transitoria de la infancia (8 casos), Agamaglobulinemia congénita (6 casos), Inmunodeficiencia severa combinada (6 casos), Inmunodeficiencia común variable (4 casos), Síndrome de Wiskott Aldrich (3 casos) entre otros más con una frecuencia menor⁴⁵. La inmunodeficiencia de IgG podría ser explicada como un trastorno transitorio de la infancia, esperando que los niños en años posteriores logren su recuperación. Sin embargo sería fundamental realizar más investigaciones al respecto, y poder contar con la confirmación molecular de cada una de estas patologías para así establecer la localización específica de cada mutación y encontrar los genes que

⁴⁰ WEN-I LEE, Op cit., No 22.

⁴¹ MOGICA, María Dolores et al. Neumopatías en pacientes con inmunodeficiencias primarias en tratamiento con gammaglobulina intravenosa. En: Revista Alergia México. Vol, 54 (2007); p 14-19.

⁴² MATAMOROS, Op. cit., p. 21.

⁴³ HAYAKAWA H, Op. cit., p. 22.

⁴⁴ LIM, Op. cit., p. 22.

⁴⁵ MONTOYA, Op. cit., p. 24.

se encuentran implicados en estos defectos de forma que nos permita hacer comparaciones más específicas y dar explicaciones más razonables.

El uso de antibióticos juega un papel fundamental para el manejo de las infecciones recurrentes que corresponden a la forma de presentación predominante en las inmunodeficiencias, junto con el uso de Inmunoglobulina endovenosa. Este tratamiento se instauró principalmente en los pacientes con inmunodeficiencia de anticuerpos como se menciona en estudios como el de Buckley⁴⁶ donde se determina que el objetivo de dicho tratamiento es el de controlar y mantener en óptimas condiciones la respuesta inmune humoral deficiente. Hubo un paciente que recibió factor estimulante de colonias granulocito-monocito. Sin embargo ningún paciente recibió trasplante de médula ósea. Existen trastornos como la inmunodeficiencia severa combinada donde está indicada la corrección inmunológica con el trasplante de médula ósea⁴⁷ además de la terapia de suplencia con gammaglobulina. El hospital Universitario de Neiva desde el año 2005 cuenta con su propia unidad de trasplantes. Pese a esto, hasta el momento no se han realizado trasplantes de médula ósea para pacientes con inmunodeficiencias. Esto no significa que en un futuro cercano no se puedan llevar a cabo, al contrario, este servicio sería fundamental para el mejoramiento de la calidad del tratamiento de aquellos pacientes que necesitan este tipo de procedimientos y que por dificultad en la consecución de centros especializados no pueden recibir todo el tratamiento que requieren.

El tratamiento temprano y agresivo de las infecciones aunado a la educación de las familias es un aspecto muy importante en el manejo de los pacientes con IDP. Estas medidas evitan las complicaciones e igualmente previenen el deterioro sistémico, disminuyen la morbi-mortalidad y por lo tanto mejoran el pronóstico. En los pacientes de este estudio el tratamiento tuvo un impacto muy favorable en su estado de salud. En el 80% de los pacientes se observó una mejoría de su cuadro clínico posterior al tratamiento. Sin embargo hubo un 16% de los pacientes que no tuvieron modificaciones en su estado de salud después la instauración de la terapia. Dentro de este porcentaje, se hallan pacientes sintomáticos que aún presentan diferentes infecciones, entre las cuales se encuentran fiebres recurrentes, diarreas y neumonías a pesar del tratamiento instaurado y la educación recibida. Hubo una paciente con diagnóstico de deficiencia de Lectina Fijadora de Manosa (MBL) que presentó infecciones recurrentes desde los 3 meses de edad y neumopatías crónicas asociadas a falla cardíaca, que a pesar de haber recibido tratamiento con gammaglobulina, no tuvo variaciones en su estado clínico, sino que empeoró y finalmente falleció. Lo anterior nos indica que la evolución de este tipo de trastornos no solo depende del tratamiento y la educación, sino que incluye factores como el tipo de inmunodeficiencia, el lugar de

⁴⁶ BUCKLEY RH, Op. cit., p. 43.

⁴⁷ BUCKLEY RH, et al. Bone marrow reconstitution in primary immuno-deficiency. En: Rich, RR, Fleisher, TA, Schwartz, B, Shearer, WT, Strober, W. Eds. Clinical Immunology. Principles and Practice. St. Louis, Mosby (1996); p. 1813-1830.

residencia, y el sistema cuidador, que interactúan entre sí e influyen en el mejoramiento de este tipo de patologías. No tiene una misma evolución un paciente con deficiencia de anticuerpos que se beneficia solo con antibioticoterapia y suplección con gammaglobulina, a un paciente con deficiencia de MBL que hasta el momento solo se ha documentado que mejoran con una infusión con MBL purificada de plasma⁴⁸ aún no disponible en nuestro medio, y que además presenta una patología de base tan severa como la falla cardíaca que en conjunto hacían del pronóstico de esta infante más sombrío.

El sitio de residencia de los pacientes también influye en gran medida en la evolución de este tipo de patologías. Los pacientes que residen en la zona urbana como ya se había mencionado anteriormente tienen un rápido acceso a los servicios de salud, por lo cual es más fácil hacer un buen seguimiento y control de las IDP, y además tienen la posibilidad de recibir un manejo más oportuno en caso de presentarse algún tipo de complicación, comparado con aquellos pacientes que habitan en regiones alejadas de los centros médicos aptos para el manejo y el seguimiento de este tipo de trastorno.

Es indudable que la labor de educación que llevan a cabo los profesionales de la salud del comité de infecciones recurrentes es excelente, debido a que el 100% de las familias de los pacientes con inmunodeficiencias refieren haber recibido instrucciones a cerca de los cuidados básicos en la salud de estos niños, siendo este un aspecto de gran importancia para el mejoramiento de su calidad de vida. La educación a las familias lleva a que los niños no solo se beneficien del tratamiento, sino también de cuidados especiales que sugieren los profesionales en este tipo de patologías por su alta susceptibilidad a enfermarse contribuyendo de esta manera a una evolución favorable. Sin embargo, no todas las familias acatan dichas recomendaciones. Por esto podemos observar padres que no se interesan por realizar medidas preventivas ni tampoco de comunicarse con los profesionales médicos afectando negativamente la evolución de los niños.

⁴⁸ VALDIMARSON H, et al. Reconstitution of opsonizing activity by infusion of mannan- binding lectin (MBL) to MBL- deficient humans. En: Scandinavian Journal of Immunology. Vol 48 (1998); p 116-123.

8. CONCLUSIONES

Las inmunodeficiencias primarias se diagnostican en más del 50% de los niños que acuden a la consulta de infección recurrente del Hospital Universitario de Neiva.

El grupo etáreo más afectado por esta patología fue de los 6 a los 12 meses, época en la cual ocurre el descenso de los anticuerpos provenientes de la madre y por ende se manifiesta la enfermedad principalmente a través de infecciones recurrentes, que alertan a los padres a buscar asistencia médica durante este tiempo.

Las inmunodeficiencias primarias son enfermedades que atacan predominantemente al género masculino, dado por la relación con los trastornos ligados a X.

Los niños afectados con inmunodeficiencias primarias provienen en su mayoría de del Departamento del Huila debido al área de cobertura que tiene el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. De igual forma, son los infantes del área urbana en quienes más se realiza este diagnóstico por tener mayor acceso a los servicios de salud y probablemente por factores ambientales aún no esclarecidos.

Las inmunodeficiencias primarias en niños, se manifiestan principalmente como enfermedades infecciosas de forma recurrente, en particular como procesos infecciosos del aparato respiratorio tales como neumonía, otitis y bronquitis. Otra manifestación frecuente son las diarreas como producto de infecciones en el tracto gastrointestinal.

La deficiencia de anticuerpos es la inmunodeficiencia primaria más común dentro de los infantes, seguida de las inmunodeficiencias combinadas y los síndromes específicos como el trastorno de Hiper IgE. Al hacer un diagnóstico más específico, la deficiencia de IgG es la más frecuentemente diagnosticada. El síndrome de DiGeorge aunque poco frecuente en nuestro medio, no debe ser minimizado, pues la valoración inmunológica aunque en ocasiones arroja resultados de la total normalidad en otras oportunidades muestra una deficiencia celular severa.

La Gammaglobulina endovenosa es el tratamiento encaminado a controlar y a mantener la respuesta inmune en estos pacientes, ésta, juega un papel crucial en el tratamiento de las deficiencias de anticuerpos principalmente, sin embargo aplicable a otros tipos de inmunodeficiencias.

El tratamiento tiene un impacto muy favorable en el estado de salud de los menores que padecen de Inmunodeficiencias primarias. Si a lo anterior se suma el manejo temprano y agresivo de las infecciones, mediante la utilización de antibióticos, aunado a la educación de las familias, se logra disminuir la morbimortalidad en este grupo de pacientes.

Por tratarse de un estudio de casos, la información de tipo descriptiva, no permite hacer conclusiones que se puedan generalizar al resto de la población, lo por lo cual es necesario nuevos estudios.

9. RECOMENDACIONES

- Realización de estudios clínico-epidemiológicos más amplios y con mayor número de pacientes que permitan tener una base de datos más completa y bien estructurada con muestras más representativas de los niños con inmunodeficiencias primarias de nuestra región.
- Crear mecanismos para difundir la importancia de la investigación en todo el territorio Surcolombiano de tal manera que no solo involucre al Hospital Universitario de Neiva sino que permita la intervención activa de otras instituciones prestadoras de servicios de salud que también puedan aportar en futuros estudios.
- Emplear para estudios posteriores un protocolo que incluya un mayor número de variables que permitan realizar un análisis más minucioso de este tipo de patologías.
- Realizar la confirmación molecular de cada una de estas patologías para así establecer la localización específica de cada mutación y encontrar los genes que se encuentran implicados en estos defectos de forma que nos permita hacer comparaciones más específicas y dar explicaciones más razonables.
- Instruir a los profesionales de la salud encargados del manejo de los pacientes con inmunodeficiencias primarias (pediatras, residentes de pediatría) hacia el buen diligenciamiento de las historias clínicas que contribuyan a registros más completos.

BIBLIOGRAFIA

ASBJORG, Stray- Perdersen, et al. Primary Immunodeficiency Diseases in Norway. En: Journal of Clinical Immunology. Vol 20 (2000); p 447–485.

BUCKLEY RH, SCHIFF RI. The use of intravenous immune globulin in Immunodeficiency Diseases. En: New England Journal of Medicine. Vol No, 325 (1991); p 110 – 117

BUCKLEY RH, SCHIFF RI, SCHIFF SE et al. Human severe combined immunodeficiency (SCID): genetic, phenotypic and functional diversity in 100 enfants. En: Journal of Pediatrics. Vol, No 130 (1997); p 378 – 87

CUNNINGHAM-RANDLES C, BODIAN C. Common Variable Immunodeficiency: Clinical and immunologic features of 248 patients. En: Clinical Immunology. Vol, No 92 (1999); p 34 - 48

CONLEY ME, NOTARANGELO LD, ETZIONI A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Clinical Immunology. Vol No 93 (1999); p 90 – 197

FLEISHER T A, BALLOW M. Primary Immune Deficiencies: Presentation, Diagnosis, and Management. En: The Pediatric Clinics of North America. Vol, No 57 (2000); p 6.

FRANK MM, VOLANAKIS JE, DENSEN P. Complement deficiencies and infection: The Human Complement System in Health and Diseases. New York: Marcel Dekker, 1998. p 409 - 422.

GARCÍA, Diana. ¿Qué tan lejos se ha llegado en el conocimiento de las inmunodeficiencias primarias? Asociación Colombiana de Alergia Asma e Inmunología 2000; 9: 51-61.

GARCÍA Diana, MONTOYA Carlos Julio. Evaluación del paciente con inmunodeficiencia. Síndrome de infección recurrente patológica. Medicina y Laboratorio 1997; 7: 545-575.

GARCÍA Diana, MONTOYA Carlos Julio. Clasificación fenotípica de las inmunodeficiencias primarias. Boletín LAGID, 1999; 1: 11-13.

GRIMBACHER B, HOLLAND S, GALLIN J et al. Hyper IgE Syndrome with Recurrent Infection: An Autosomal Dominant Multisystem Disorder. En: New England Journal of Medicine. Vol No 340 (1999); p 692–702

HAYAKAWA H, et al: Primary immunodeficiency syndrome in Japan. Overview of a nationwide survey on primary immunodeficiency syndrome. En: Journal of Clinical Immunology. Vol 1(1981); p 31–39.

LEFF, Patricia Taner, WALIZER, Elaine H. Construyendo una sociedad curativa, padres, profesionales y niños con enfermedades crónicas e incapacidades. Massachussets: Brookline Books, 1992.p 1-26.

LEIVA, Lily, et al. Primary Immunodeficiency Diseases in Latin America: The Second Report of the LAGID Registry. En: Journal of Clinical Immunology. Vol 27 (Enero 2007); p 101-108.

LEKSTROM-HIMES J, GALLIN J. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. En: New England Journal of Medicine. Vol No 343 (23): 2000; p 1703 - 1714.

LIM, D L, et al. Primary Immunodeficiency Diseases in Singapore – the Last 11 Years. En: Singapore Medical Journal. Vol 44 (2003); p 579-586.

MONTOYA, Carlos Julio. Actualización del diagnóstico de inmunodeficiencias primarias en Antioquia: Programa para la detección y manejo del síndrome de infección recurrente. En: Revista de la Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología. Vol 8 (septiembre 1999)

OLEASTRO, Matías, GALICCHIO, Miguel, KRASOVEC, Silvia. Inmunodeficiencias Primarias. En: Educación médica continua PRONAAI 2001. Buenos Aires, Argentina. 2001. p 1-12.

ONUMA TAKANE, Ernesto. En el niño con inmunodeficiencia, ¿cuando sospechar la posibilidad de inmunodeficiencia primaria?. En: Alergia, asma e inmunología pediátrica. México D. F. Vol 8, No 3 (ene-jun 1999). p 94-97.

ORTEGA, María Claudia. Generalidades sobre inmunodeficiencias primarias. En: Universitas médica. Santa fé de Bogotá. 2005 Vol. 46 N° 2.

PALLER A, NANDA V, SPATES Ch, GORMAN M. J. Leukocyte adhesion deficiency: Recurrent childhood skininfections. En: American Academy Dermatology. Vol, No 31(1994); p 316 – 319

STEPHAN J, VLEKOVA M, LE DEIST F, et al. Severe combined immunodeficiency: a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 cases. En: Journal of Pediatrics. Vol No 123 (1993); p 921 - 928.

SALGADO H., MONTOYA Carlos Julio. Guía de estudio y manejo del paciente sospechoso de presentar alteraciones en la respuesta inmune celular específica. Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología 2000; 9: 9-13.

WEN-I Lee, et al. Distribution and Clinical Aspects of Primary Immunodeficiencies in a Taiwan Pediatric Tertiary Hospital During a 20-Year Period. En: Journal of Clinical Immunology. Vol. 25 (Marzo 2005).

WEN-I, Lee, et al. Distribution, Infections, Treatments and Molecular Analysis in a Large Cohort of Patients with Primary Immunodeficiency Diseases (PIDs) in Taiwan. En: Journal of Clinical Immunology. Vol 26 (2006); p 274-283.

WINKELSTEIN J, MARINO K, JOHNSTON R. Chronic granulomatous Disease: Report on a Registry of 368 patients. En: Molecular Immunology. Vol, No 35 (1998); p 795.

ANEXOS

ANEXO A. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN DESCRIPTIVA	SUB-VARIABLE	CATEGORÍA	NIVEL DE MEDICIÓN	INDICE
CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS	Rasgos y aspectos cualitativos y cuantitativos que identifican la comunidad y sobre todo la persona que participa en este estudio.	Género	F M	Nominal	Proporción
		Grupo Etnico	Años	Razón	
		Procedencia	Departamento Municipio Área urbana Área rural	Nominal	
FRECUENCIA DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS	Número de niños diagnosticados con inmunodeficiencia primarias sobre total de pacientes pediátricos atendidos en la consulta de infección recurrente del HUN	Número de niños diagnosticados con inmunodeficiencia primarias	0-15...	Razón	Porcentaje
		Número de pacientes pediátricos atendidos en la consulta de infección recurrente del HUN	0-60...		
FORMA DE PRESENTACIÓN DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS	Conjunto de signos y síntomas característicos que tienen lugar por la alteración patológica del sistema inmune. En este caso se hace referencia a las infecciones recurrentes.	Infecciones respiratorias	Otitis Sinusitis Rinofaringitis Bronquitis Neumonía	Nominal	Proporción
		Infecciones gastrointestinales	Diarreas		

TIPO DE INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA	Entidades congénitas o hereditarias que comprometen la respuesta inmune contra los diferentes gérmenes.	Infecciones urinarias		Nominal	Proporción
		Infecciones dermatológicas	Piodermitis		
TIPO DE TRATAMIENTO	Conjunto de medios (Higiénicos, dietéticos, farmacológicos, quirúrgicos o físicos) que se ponen en práctica para curar o aliviar una enfermedad.	Infecciones del Sistema Nervioso Central	Meningitis Encefalitis	Nominal	Proporción
		Celulares	Linfocitos T Fagocitos		
		Humorales	Anticuerpos Proteínas del complemento		
		Mixtas	Linfocitos T y B		
		Complemento	C3, C4, MBL, CH50.		
		Otras	Síndromes específicos.		
		Farmacológicos	Inmunoglobulina IV Interferón gamma Antibióticos		
Quirúrgicos	Transplante de médula ósea				
Educativos	Educación a la familia				

RESPUESTA AL TRATAMIENTO	Resultado obtenido después de la instauración del tratamiento específico	Mejor	Reducción en el número de infecciones. Aumento de los niveles de inmunoglobulinas, células o proteínas del complemento.	Nominal	Proporción
		Igual	Igual número de infecciones. Iguales de los niveles de inmunoglobulinas, células o proteínas del complemento.		

ANEXO B. FORMATO PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

COMPORTAMIENTO DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN LOS NIÑOS MENORES DE 15 AÑOS. CONSULTA DE INFECCIÓN RECURRENTE. HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO NEIVA. ENERO DE 2005 - ENERO DE 2007.

El objetivo de este trabajo es definir el comportamiento epidemiológico y las características clínicas de las inmunodeficiencias primarias en los niños menores de 15 años que acuden a la consulta de infección recurrente del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo durante el periodo comprendido entre Enero de 2005 y Enero de 2007.

1. IDENTIFICACIÓN:

Historia clínica No. _____ Edad: _____
Sexo: F M
Procedencia: Departamento _____
Municipio _____
Área: Urbana Rural

2. FORMA DE PRESENTACIÓN

Infecciones respiratorias

- a. Sinusitis Si No
- b. Rinofaringitis Si No
- c. Bronquitis Si No
- d. Neumonía Si No

Infecciones gastrointestinales

Diarreas: Si No

Infecciones urinarias

Si No

Infecciones dermatológicas

Piodermitis Si No

Infecciones del Sistema Nervioso Central

Meningitis Si No
Encefalitis Si No

3. PRUEBAS DE LABORATORIO

Niveles de inmunoglobulinas:

- IgG: _____ (mg/dl)
- IgA: _____ (mg/dl)
- IgM: _____ (mg/dl)
- IgE: _____ (mg/dl)

Niveles de linfocitos T:

- CD4 : _____ (cél/ul)
- CD4 : _____ (cél/ul)

Niveles de complemento:

- C3: _____ (mg/dl)
- C4: _____ (mg/dl)
- MBL: : _____ (ng/dl)

3. DIAGNOSTICO

a. TIPO DE INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA

- Celulares
- Humorales
- Mixtas
- Del complemento
- Otros

b. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO _____

4. TIPO DE TRATAMIENTO

Farmacológicos

- Inmunoglobulina IV
- Interferón gamma
- Antibióticos

¿Cuál(es)? _____

- GFS

Quirúrgicos: Transplante de médula ósea Sí No
Educativos: Educación a la familia Sí No

5. RESPUESTA AL TRATAMIENTO

- Mejor
- Igual
- Peor

ANEXO C. MODELO ADMINISTRATIVO

CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	SEMESTRE B 2006							SEMESTRE A 2007					
	julio	agosto	septiembre	octubre	noviembre	diciembre	enero	febrero	marzo	abril	mayo	junio	
Revisión bibliográfica				X	X	X	X	X	X				
Elaboración del anteproyecto					X	X							
Marco teórico					X	X							
Diseño metodológico					X	X							
Cronograma									X	X			
Consideraciones éticas								X	X	X			
Diseño del formulario									X	X			
Prueba piloto										X			
Recolección de datos										X	X		
Procesamiento de datos										X	X		
Codificación y tabulación										X	X		
Análisis de resultados												X	

Informe semestral																			X
----------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

PRESUPUESTO GLOBAL DE LA PROPUESTA

RUBROS	TOTAL
PERSONAL	840.000 pesos moneda corriente
EQUIPOS	0.00 pesos moneda corriente
SOFTWARE	0.00 pesos moneda corriente
VALORACIÓN SALIDAS DE CAMPO	0.00 pesos moneda corriente
MATERIALES	170.000 pesos moneda corriente
MATERIAL BIBLIOGRAFICO	270.000 pesos moneda corriente
TOTAL	1.280.000. pesos moneda corriente

DESCRIPCIÓN GENERAL DE GASTOS:

DESCRIPCIÓN GASTOS DEL PERSONAL

INVESTIGADOR/ EXPERTO	FORMACIÓN ACADÉMICA	FUNCIÓN DENTRO DEL PROYECTO	DEDICACIÓN	RECURSOS
Dolly Castro Betancourt	✓ Enfermera magíster en Epidemiología	Asesoría en elaboración del proyecto	12 horas por semestre	\$360.000
Jairo Antonio Rodríguez	✓ Médico Inmunólogo. ✓ Vicerrector de Investigación de la Universidad Surcolombiana	Asesoría especializada	8 horas por semestre	\$240.000
Orfa Yaneth Motta. Dolly Vanesa Rojas. Edna Julieth Bobadilla. TOTAL	✓ Estudiantes de medicina	Desarrollo del proyecto	96 horas por semestre	\$240.000 \$840.000

DESCRIPCIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE EQUIPOS PROPIOS

EQUIPOS	VALOR
----------------	--------------

Computador de mesa No 1	\$0.00
TOTAL	\$0.00

DESCRIPCIÓN DE SOFTWARE QUE SE PLANEA ADQUIRIR

EQUIPO	JUSTIFICACIÓN	RECURSOS
EPIINFO 2005	Se utilizará para el procesamiento de los datos	\$0.00

VALORACIÓN SALIDAS DE CAMPO

ITEM	COSTO UNITARIO	RECURSOS
Revisión de historias clínicas HUN	\$0.00	\$0.00
TOTAL		\$0.00

MATERIALES, SUMINISTROS

MATERIALES	JUSTIFICACIÓN	VALOR
Impresiones	Referencias bibliográficas, proyecto para asesorías y publicación en medio	\$100.000

	físico.	
Fotocopias	Formulario de recolección	\$40.000
Papelería y útiles	Lapiceros, hojas corrector, CD etc.	\$30.000
TOTAL		\$170.000

MATERIAL BIBLIOGRÁFICO (en miles de \$)

ITEM	JUSTIFICACIÓN	Valor
Textos	Revisión bibliográfica del tema	\$150.000
Revistas	Extrapolación de resultados con estudios ya realizados	\$50.000
Internet Banda Ancha	Horas de Internet para una búsqueda exhaustiva y actualizada de revisiones sobre el tema disponibles en la web	\$70.000
Total		\$270.000

ANEXO D. TABLAS

Tabla1. DISTRIBUCION POR GÉNERO DE LOS CASOS DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN NIÑOS. ENERO DE 2004 A ENERO DE 2007.

GÉNERO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Femenino	10	60%
Masculino	15	40%
TOTAL	25	100%

Tabla 2: DISTRIBUCIÓN POR EDAD DE LOS NIÑOS CON INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS. ENERO DE 2004 A ENERO DE 2007.

EDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE
>0 - 6m	4	16%
>6 - 12m	9	36%
>12 - 18m	6	24%
>2 - 6a	5	20%
>6 - 10a	0	0%
>10 - 14a	1	4%
TOTAL	25	100%

Tabla 3: DISTRIBUCIÓN POR DEPARTAMENTO DE LOS NIÑOS CON INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS. ENERO DE 2004 A ENERO DE 2007.

DEPARTAMENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Huila	24	96%
Tolima	1	4%
TOTAL	25	100%

Tabla 4: DISTRIBUCIÓN POR MUNICIPIO DE LOS NIÑOS CON INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS. ENERO DE 2004 A ENERO DE 2007.

MUNICIPIO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Aipe	3	12%
Ibagué	1	4%
Neiva	18	72%
Pitalito	1	4%
Rivera	1	4%
Villavieja	1	4%
TOTAL	25	100%

Tabla 5. FORMA DE PRESENTACIÓN (INFECCIONES) EN LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS. ENERO 2004-ENERO 2007.

INFECCIONES	FRECUENCIA
Otitis	12
Bronquitis	7
Sinusitis	4
Neumonía	22
Infecciones dermatológicas	6
Infecciones urinarias	7
Rinofaringitis	4
Diarrea	16
Meningitis	1

Tabla 6. TIPO DE INMUNODEFICIENCIA PRESENTADA POR LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS. ENERO 2004-ENERO 2007.

TIPO DE INMUNODEFICIENCIA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Combinada	5	20%
Complemento	2	8%
Humorales	14	56%
Otros Síndromes	4	16%
TOTAL	25	100%

Tabla 7. DISTRIBUCIÓN POR DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS. ENERO 2004-ENERO 2007.

DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
------------------------	------------	------------

Agammaglobulinemia	3	12%
Déficit de MBL	2	8%
Inmunodeficiencia combinada severa	5	20%
Inmunodeficiencia de IgA	2	8%
Inmunodeficiencia de IgG	8	32%
Inmunodeficiencia variable común	1	4%
Síndrome de DiGeorge	1	4%
Síndrome de Hiper IgE	3	12%
TOTAL	25	100%

Tabla 8. TRATAMIENTO EMPLEADO EN LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS. ENERO 2004-ENERO 2007.

TRATAMIENTO	FRECUENCIA
Antibiótico	20
Inmunoglobulina endovenosa	19
Factor Estimulante de Granulocitos	1
Transplante	0

Tabla 9. RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS SEGÚN CONCEPTO EMITIDO POR EL FAMILIAR DE. ENERO 2004-ENERO 2007.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Igual	4	16%
Mejor	20	80%
Peor	1	4%
TOTAL	25	100%