

**CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLOGICA DE LAS INMUNODEFICIENCIAS
PRIMARIAS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NEIVA ENTRE ENERO DE
1997 Y ENERO DE 2013**

**GERMÁN DARÍO LONDOÑO RUÍZ
SEBASTIÁN QUINTERO MONTEALEGRE
ERIKA LISSETH SALDARRIAGA GONZALEZ**

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA – HUILA
2014**

**CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLOGICA DE LAS INMUNODEFICIENCIAS
PRIMARIAS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NEIVA ENTRE ENERO DE
1997 Y ENERO DE 2013**

**GERMÁN DARÍO LONDOÑO RUÍZ
SEBASTIÁN QUINTERO MONTEALEGRE
ERIKA LISSETH SALDARRIAGA GONZALEZ**

**Trabajo de grado presentado como requisito para optar por el título de
Médico**

Asesores:

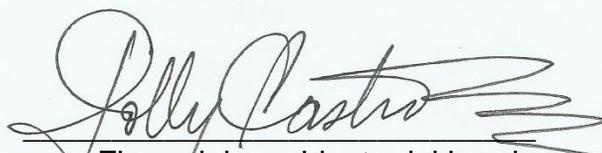
**DORIS SALGADO GARCIA
Pediatra. Perfeccionamiento London School of Hygiene and Tropical
Medicine**

**DOLLY CASTRO BETANCOURT
Magister en epidemiología**

**JAIRO ANTONIO RODRÍGUEZ RODRÍGEZ
PhD London School of Hygiene and Tropical Medicine**

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA – HUILA
2014**

Nota de aceptación

A handwritten signature in black ink, reading "Jolly Castro", is written over a light blue rectangular background. The signature is fluid and cursive, with a large initial 'J' and 'C'.

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, junio de 2014

AGRADECIMIENTOS

A los Drs. Doris Salgado García, Dolly Castro Betancourt y Jairo Rodríguez Rodríguez, motores principales de este proyecto; a cada uno de los docentes del programa de Medicina de la Universidad Surcolombiana, infinitas gracias: sus conocimientos han sido alimento de nuestro espíritu científico; a nuestros compañeros, confidentes de batallas y soporte de desvelos. A nuestras familias: guías y consejeras de esta travesía. Y claro, a ustedes: pacientes del programa de infecciones recurrentes del Hospital Universitario de Neiva, sepan que su bienestar es nuestro único fin.

"Muchas de las cosas que hemos menester, tienen espera, el niño no. El está haciendo ahora sus huesos, creando su sangre y ensayando sus sentidos, a él no se le puede responder mañana, él se llama ahora". Gabriela Mistral

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCIÓN	14
1. ANTECEDENTES	15
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
3. JUSTIFICACIÓN	25
4. OBJETIVOS	26
4.1 OBJETIVO GENERAL	26
4.2 OJETIVOS ESPECIFICOS	26
5. MARCO TEÓRICO	27
5.1 SÍNDROME DE INFECCIÓN RECURRENTE	27
5.2 INMUNIDAD INNATA	27
5.3 INMUNIDAD ADAPTATIVA	28
5.4 INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS	29
5.5 DEFECTOS DE LA INMUNIDAD INNATA	31
5.5.1 Déficit específico de complemento	31
5.5.2 Enfermedad granulomatosa crónica	34
5.5.3 Déficit de adhesión leucocitaria	35
5.6 DEFECTOS DE LA INMUNIDAD ADAPTATIVA	35
5.6.1 Inmunodeficiencia severa combinada grave	35
5.6.2 Síndrome de wiskott-Aldrich	36
5.6.3 Síndrome de DiGeorge	36
5.6.4 Ataxia-telangectasia	37
5.6.5 Síndromes de Hiper-inmunoglobulina M	37
5.6.5.1 Deficiencia de CD40 ligando	38
5.6.5.2 Deficiencia de CD40	38

	pág.
5.6.5.3 Síndrome HIGM asociado con displacia ectodérmica e inmunodeficiencia	38
5.6.5.4 Deficiencia de desaminada de citidina inducida por la activación (AID)	39
5.6.5.5 Deficiencia de Uracilo N glicosilasa (UNG)	39
5.6.6 Agammaglobulinemia	40
5.6.7 Inmunodeficiencia común variable (CVID)	40
5.6.8 Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia	41
5.6.9 Defecto específico de inmunoglobulina	41
6. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	43
7. DISEÑO METODOLÓGICO	45
7.1 TIPO DE ESTUDIO	45
7.2 UBICACIÓN DEL ESTUDIO	45
7.3 POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO	45
7.4 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	46
7.5 INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	46
7.6 PRUEBA PILOTO	48
7.7 CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN	48
7.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS	51
7.9 PLAN DE ANÁLISIS	51
8. RESULTADOS	52
9. DISCUSIÓN	63
10. CONCLUSIONES	66
11. RECOMENDACIONES	67
BIBLIOGRAFÍA	68

	pág.
ANEXOS	72
Anexo A. Instrumento de medición	72
Anexo B. Cronograma	74
Anexo C. Presupuesto	75

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Signos de alarma para las inmunodeficiencias primarias	27
Tabla 2. Clasificación de las Inmunodeficiencias Primarias	30
Tabla 3. Susceptibilidad a infecciones	30
Tabla 4. Clasificación de las IDP en base al compromiso inmunológico mayor	31
Tabla 5. Deficiencias específicas del sistema del complemento	32
Tabla 6. Síndromes de Hiper-inmunoglobulina M	36
Tabla 7. Clasificación de preguntas del instrumento de investigación	47
Tabla 8. Codificación de Datos	48
Tabla 9. Tipo de inmunodeficiencia diagnosticada en los pacientes del servicio de infección recurrente del HUN	52
Tabla 10. Edad de diagnóstico de la inmunodeficiencia primaria	53
Tabla 11. Distribución por sexo de los pacientes con diagnóstico de IDP del servicio de infección recurrente del HUN	53
Tabla 12. Edad de diagnóstico de la IDP	54
Tabla 13. Relación procedencia e inmunodeficiencia primaria diagnosticada	54
Tabla 14. Municipio de procedencia	55
Tabla 15. Patología no infecciosa concomitante	57
Tabla 16. Tipo de patología no infecciosa concomitante	57
Tabla 17. Antecedente del embarazo	58
Tabla 18. Relación antecedente del embarazo con IDP diagnosticada	58
Tabla 19. Desprendimiento del cordón umbilical	59
Tabla 20. Relación desprendimiento del cordón umbilical con IDP diagnosticada	60
Tabla 21. Infecciones asociadas	61

Tabla 22. Características que orientaron al diagnóstico

LISTA DE GRAFICAS

	pág.
Grafico 1. Municipio de procedencia	56
Grafico 2. Vacunas	61

LISTA DE ANEXOS

	pág.
Anexo A. Instrumento de medición	72
Anexo B. Cronograma	74
Anexo C. Presupuesto	75

RESUMEN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son enfermedades raras y variables fenotípicamente; lo que hace que muchos pacientes lleguen al especialista muy tarde para recibir un adecuado diagnóstico y tratamiento; además sus complicaciones secundarias conllevan a un deterioro en la calidad de vida y un aumento de la morbilidad y la mortalidad. Algunos estudios han encontrado que la prevalencia de IDP en la población general está entre 1:500 y 1:500.000. Estudios previos en el Hospital Universitario de Neiva (HUN), han mostrado que las IDP en la consulta de infecciones recurrentes en niños menores de 15 años, tienen una frecuencia de 50.08%. Por lo anterior, se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo de corte transversal, cuyo objetivo es la descripción epidemiológica de los pacientes con IDP atendidos en el programa de infección recurrente del Hospital Universitario de Neiva, en el periodo comprendido entre enero de 1997 y enero de 2013, para adoptar una guía de manejo clínico local.

En el mismo se encontró que las IDP más frecuente fueron el déficit de IgG (43,86%), seguido de la IDP no especificada (14,03%) y el déficit de IgA (8,77%), igualmente se identificaron como las infecciones asociadas más frecuentes la neumonía (26,99%), la gastroenteritis (22,69%), la otitis (16,56%) y la infección de vías urinarias (11,65%).

Palabras clave: Síndromes de Inmunodeficiencia; Infecciones Oportunistas; Sistema Inmunológico.

**EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERIZATION OF PRIMARY
IMMUNODEFICIENCIES IN NEIVA'S UNIVERSITARY HOSPITAL FROM
JANUARY 1997 TO JANUARY 2013**

ABSTRACT

Primary Immunodeficiencies (PID) are rare and phenotypically variable diseases. Thus causing many patients to look for specialized medical help too late for adequate diagnosis and treatment. Besides the complications associated lead to life quality loss and increase in morbidity and mortality. Studies have shown prevalence rates of 1:500 – 1:500.000. Previous studies in Neiva's University Hospital have shown that PID have a prevalence up to 50.08% in cases of recurrent infections on children under 15 years of age. Considering the previously mentioned facts, a retrospective, descriptive, cross-sectional study was proposed.. The objective is the epidemiology description of the patients with PID that are part of the recurrent infections program in Neiva's University Hospital, in a period from January 1997 to January 2013, with the intention of developing a local clinical guideline.

This study also found that immunoglobulin G deficiency was the most frequent PID (43,86%). Followed by non specified PID (14,06%) and IgA deficit (8,77%). Likewise, the infections that were most frequently associated were pneumonia (26,99%), gastroenteritis (22,69%), otitis (14,56%) and urinary tract infection (11,65%)

Keywords: Immunodeficiency Syndromes; Opportunist infections; Immunologic System.

INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP), son un grupo de trastornos, resultado de errores innatos del sistema inmunológico que dan origen a más de 200 enfermedades; con la característica principal de predisponer al individuo que las padece no sólo a infecciones recurrentes, sino también a procesos de inflamación sistémica y crónica, reacciones de hipersensibilidad, autoinmunidad y cáncer. Su frecuencia en la población general es de aproximadamente 1:2500 nacidos vivos y aunque actualmente se desconoce su prevalencia exacta a nivel mundial, se estima que varía entre 1:5000 a 1:500.000, dependiendo de la población y la enfermedad específica que se estudie¹.

El síndrome de infección recurrente es un proceso normal del desarrollo inmunológico de los individuos en la edad infantil, sin embargo hay signos que alertan sobre su progreso anormal, como lo son las infecciones severas y recurrentes, agentes etiológicos oportunistas, duración prolongada de la infección, compromiso de múltiples órganos, complicaciones graves y pobre respuesta al tratamiento, aunque este sea el adecuado. Dentro de la etiología de este síndrome de infección recurrente anormal la más frecuente son las IDP².

¹ ERRANTE, Paolo *et al.* Advances in primary immunodeficiency diseases in Latin America: epidemiology, research, and perspectives. En: Annals of the New York Academy of Sciences. Sao Paulo Vol. 1250 (2012); p. 62

² LEQUERICA, Pedro Luis, y col. Inmunodeficiencias Primarias en la Infancia: ¿Cuándo Sospecharlas? En: Revista Ciencias Biomédicas. Cartagena. Vol. 2, No 1 (2011); p. 70-76

1. ANTECEDENTES

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son consideradas raras y variables fenotípicamente; muchos pacientes llegan al especialista muy tarde para recibir un adecuado diagnóstico y tratamiento, además de la presencia de complicaciones secundarias conlleva a un deterioro en la calidad de vida y un aumento de la morbilidad y la mortalidad. La mayoría de países de oriente reportan los defectos de producción de anticuerpos como la IDP más frecuente. Adicionalmente un grupo de Tunisia reportó 152 pacientes con IDP en un periodo de 8 años con una mortalidad de 24%. Un centro en el este de Arabia Saudita encontró en un periodo de seis años 31 pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencias humorales. Kuwait reportó 76 pacientes con IDP entre 2004 y 2006, de los cuales 98% eran niños y se encontró consanguinidad en un 77% de estos. Un estudio en Egipto reportó 64 pacientes con una alta prevalencia de inmunodeficiencias combinadas³.

El registro de inmunodeficiencias primarias iraní reportó 440 pacientes con IDP en un periodo de 20 años. Debido a que las IDP son desordenes genéticos y en su mayoría asociadas a un patrón autosómico recesivo, existe una mayor prevalencia de éstas en sociedades donde el matrimonio consanguíneo es frecuente. Se realizó un estudio en Omán (sureste de la península arábiga) cuyo objetivo fue determinar la prevalencia y frecuencia de diferentes IDP en Omán, para identificar los patrones de presentación clínica, frecuencia de consanguinidad, patrones de tratamiento, historia natural, morbilidad y mortalidad. Los pacientes fueron diagnosticados y clasificados acorde a los criterios clínicos y de laboratorio de IDP reportados por el Comité de clasificación de IDP de la unión internacional de sociedades inmunológicas. En este estudio se encontró que 90 pacientes fueron vistos durante el periodo de estudio (enero de 2005 y enero de 2010) con un diagnóstico de IDP, 55 hombres y 35 mujeres con una prevalencia estimada de 4,5 casos por 100.000 habitantes. Acorde a la clasificación internacional de las IDP, el tipo más común fueron los desórdenes fagocíticos (42%), seguido de desórdenes predominantes de anticuerpos (18%), otros síndromes bien definidos de IDP (13%), inmunodeficiencia combinada (12%), deficiencias combinadas (12%), deficiencias de complemento (6%), IDP no clasificadas (6%) y síndromes de desregulación inmune (3%)⁴.

³ AL-TAMEMI, Salem, y col. Primary Immunodeficiency Diseases in Oman: Five years Experience at Sultan Qaboos University Hospital. En: World Allergy Organization Journal. Muscat, Omán. Vol. 5, (2012); p. 52-56

⁴ Ibid, p. 54

La edad de inicio de los síntomas vario entre los primeros meses de vida y los 12 años, con una media de 20,1 meses y mediana de 9 meses. La edad de diagnóstico presento un rango de las primeras semanas de vida y los 16 años de edad, con una media de 35,5 meses y mediana de 24 meses. Historia familiar de IDP en un 42% de los pacientes. La infección mas común que se presentó fue la neumonía (42%), seguida de abscesos profundos (27%), BCGosis (12%), diarrea crónica (10%), abscesos superficiales (8%), otitis media (7%), osteomielitis (3%), candidiasis (3%), artritis séptica (1%) y meningitis (1%). Este estudio concluyó que la prevalencia mínima estimada de IDP en Omán es 4,5 casos por 100.000, superior a la de los países europeos. El tipo predominante es trastornos fagocíticos. La presentación más frecuente fue la neumonía y absceso profundo. Consanguinidad y la presencia de antecedente de muerte previa de un niño fueron factores importantes. Aunque la tasa de supervivencia es muy buena, una mayor reducción en el retardo de diagnóstico debería mejorar las tasas de supervivencia; esto se podría hacer aumentando el conocimiento de los factores de riesgo y las características clínicas presentaciones de IDP entre el público y los médicos. Además, el desarrollo de unidades de inmunología con los médicos, enfermeras, dietistas, trabajadores sociales y las instalaciones de aislamiento adecuadas es esencial para los pacientes para recibir un alto nivel de atención. Adicional a esto pruebas especializadas de laboratorio inmunológicas deben estar disponibles en el país para facilitar el diagnóstico y tratamiento de las IDP⁵.

En las inmunodeficiencias primarias (IDP) se ha visto un incremento en la población de Malasia desde 1986. La prevalencia en la población general está entre 1:500 y 1:500.000 dependiendo de las habilidades diagnósticas y de los recursos médicos disponibles en cada país. Un estudio realizado con 51 casos de IDP en el hospital de Kuala Lumpur, el Hospital USM, el Hospital Kota Bharu y el Hospital Serdang, tuvo como objetivo determinar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes vistos con inmunodeficiencias primarias en estos cuatro hospitales desde 1987 hasta 2007. En el estudio se incluyeron pacientes con infecciones recurrentes con diagnóstico de IDP visto en los cuatro hospitales reportados por pediatras y médico; los diagnósticos se basaron en los criterios establecidos por la OMS desde 1986. La investigación inmunológica en el laboratorio que se realizó incluyó un conteo total y diferencias de la sangre, evaluación de las inmunoglobulinas G,A,M en suero, valoración de la función de IgM, enumeración de los subtipos de linfocitos, valoración de la función de los linfocitos y valoración de la función de los neutrófilos (la valoración del complemento no se incluyó). En este estudio se encontró que 52 pacientes fueron diagnosticados con inmunodeficiencia primaria. Se clasificaron según el "Modified

⁵ Ibid, p. 55

International Union of Immunological Societies (IUIS)” usado para las inmunodeficiencias primarias y secundarias⁶.

La deficiencia de anticuerpos fue lo más común con un 40.4% (XLA, 19.2%; CVID, 5.7%; hlgM, 11.5%), seguida de defectos de la fagocitosis con un 17.3% (granulomatosis crónica, 7.6%, deficiencia de adhesión leucocitaria, 1.39%; neutropenia crónica, 6.7%), inmunodeficiencia combinada con un 15.4% (SCID, 9.6%; defecto de la célula T, 6.7%) y otras inmunodeficiencias celulares (11.5%) fueron menos comunes. La entidad más común fue agamaglobulinemia ligada al X (n=10), seguida del síndrome de hiper IgM (n=6) y el síndrome de inmunodeficiencia combinada severa (n=5). Las presentaciones clínicas más frecuente fueron la neumonía (54%), el absceso (27.5%), seguido de diarrea (23.5%), sepsis (23,5%), candidiasis (16.6%) y otitis media (13.7%). El diagnóstico se hizo por debajo de los 10 años en un 78.4% de los casos, la mayoría en los primeros 5 años de vida (51.9%). Se consideró el intervalo entre la edad diagnóstica y la edad cuando se presentaron los primeros síntomas; la media de este tiempo en los 52 pacientes fue de 3.87 años (CVID 13.67 años; XLA 5.2 años, granulomatosis crónica 4.73 años). La relación hombre-mujer fue 35:17. Había historia familiar en 20 de 38 pacientes (52.63%) El 40.3% de los pacientes requirieron tratamiento con inmunoglobulina intravenosa. Este estudio concluyó que más casos de inmunodeficiencias primarias se registran en los países en desarrollo, como Malasia, por lo que es necesario tener centros suficientes con experiencia clínica y laboratorios para un mejor diagnóstico. Estos datos apoyan que la percepción de que el patrón clínico y epidemiológico de las IDP difieren en varias poblaciones y regiones del mundo⁷.

Los individuos afectados por alguna de las inmunodeficiencias primarias, generan un aumento en la frecuencia y severidad de infecciones, alergia, autoinmunidad y malignidad. Se realizó un estudio cuyo objetivo fue validar los 10 signos de peligro y el puntaje relacionado con inmunodeficiencias para identificar algunas inmunodeficiencias primarias en niños en un hospital de Egipto. En este estudio 204 pacientes se presentaron con infección recurrente o inusual en el Hospital Infantil Universitario Ain Shams durante los últimos 7 años. Basados en los criterios diagnósticos de la OMS para IDP, 92 pacientes fueron descritos con esta condición. Para cada paciente se realizó una evaluación que incluyó, características demográficas, edad de inicio de los síntomas, edad de diagnóstico,

⁶ NOH, L M *et al.* Clinical-Epidemiological Pattern of Primary Immunodeficiencies in Malaysia 1987-2006: A 20 year experience in Four Malaysian Hospitals. En: Med J Malaysia. Malasia. Vol 68, No 1 (Febrero 2013); p. 13-17

⁷ Ibid, p. 73

método diagnóstico, lapso de tiempo entre inicio de síntomas y establecimiento del diagnóstico, sexo, consanguinidad, historia familiar de IDP, antecedente de muerte debido a infecciones y clínica y laboratorio en el momento del diagnóstico. Los laboratorios que se le realizaron a los pacientes incluyeron: hemograma completo, proteína c reactiva, proteínas séricas, VSG, cultivos de sitios de infección, inmunoglobulinas séricas, componentes del complemento, pruebas de hipersensibilidad, subtipos de linfocitos, test de nitroazul de tetrazolio, medición de alfa fetoproteína, CD8 y CD11. Adicionalmente se evaluó la frecuencia de cada uno de los signos de peligro y se calculó el puntaje relacionado con inmunodeficiencias. En este estudio se encontró que de la cohorte estudiada 45% de los niños se les diagnosticó una IDP. En base a la calificación del Comité para la Clasificación de las Inmunodeficiencias Primarias, los pacientes fueron distribuidos en 18 enfermedades en 5 categorías de IDP: inmunodeficiencia combinada de células T y B, deficiencia predominante de anticuerpos, otros síndromes de inmunodeficiencias bien definidos, enfermedades de desregulación inmune y defectos congénitos de número, función fagocítico a ambos. En los casos de inmunodeficiencias combinadas T y B 50% tuvo una inmunodeficiencia severa combinada y un 30% como una inmunodeficiencia de células T no clasificada. El rango de edad diagnóstica de la inmunodeficiencia severa combinada fue de 0,5 a 4 meses con una mediana de 3 meses. En otros trastornos menos severos la edad diagnóstica fue a los 6 años. Como consecuencia del diagnóstico y referencia tardía, 24 pacientes (26%) fallecieron debido a septicemia temprana posterior al diagnóstico. El 67% de los casos de IDP se presentó en hombres. 16 pacientes con IDP (17%) presentaron consanguinidad, historia familiar positiva de IDP y antecedente de muerte por infección. Cada paciente con IDP presentó al menos un criterio de los 10 signos de peligro, 32 pacientes del total de la cohorte (28%) no se les definió una IDP y no reportaron signos de peligro. El signo de peligro más frecuente fue la necesidad de antibiótico intravenoso. Cuando los pacientes presentaban un signo de peligro la sensibilidad (S) para el diagnóstico de IDP fue del 100% y la especificidad (E) fue 26% con un VPP: 53% y VPN: 100%, con dos signos de peligro S: 94% y E: 64% con un VPP: 68% y VPN: 92%, con al menos tres criterios S: 77% y E: 86% con un VPP: 82% y VPN: 82%. Los pacientes con IDP presentaron un puntaje relacionado con inmunodeficiencias alto ($Z=6,7$; $p < 0,001$). La mediana para el valor de este puntaje fue de 8 (rango 2-24) en pacientes con IDP y 6 (rango 2-19) en pacientes sin IDP. Este estudio concluyó que solo 4 de 10 signos de peligro son significativos para el diagnóstico de las IDP, donde la historia familiar de IDP fue el predictor más fuerte⁸.

Se realizó un estudio en Antioquía que tuvo como objetivo caracterizar el síndrome de infección recurrente en el área metropolitana del Valle de Aburrá y detectar

⁸ SHEREEN M, Reda, *et al.* Clinical Predictors of Primary Immunodeficiency Diseases in Children. En: Allergy, Asthma, Immunology Research. Vol 5 No 2 (Marzo de 2013); p. 88-95

todos los casos de inmunodeficiencia primaria responsables de una infección recurrente anormal. En este estudio luego de la revisión bibliográfica y definición de conceptos operativos por parte de un grupo de especialistas de diferentes áreas, se determinaron criterios de selección para que el personal de salud captara los casos a través de vigilancia pasiva entre los pacientes que consultaron los diferentes servicios de la región, determinando así los casos sospechosos de padecer alguna inmunodeficiencia. Estos casos se sometían a protocolos de manejo que incluían estudios de laboratorio para definir el desorden específico que permitiera un control adecuado del mismo. En el periodo de estudio (cinco años y cinco meses) se remitieron 422 pacientes para evaluar un posible síndrome de infección recurrente anormal (SIRA), requiriendo 2.346 consultas, tanto para el diagnóstico como para su control y seguimiento. De estos pacientes, 88 (20,7%) presentaban un síndrome de infección recurrente normal, 8 (1,9%) fueron considerados sanos (sin infección recurrente) y 60 (14,1%) tenían motivo de consulta no infeccioso, generalmente otra enfermedad de causa inmunológica. Se diagnosticó SIRA en 266 pacientes (62%) y se inició un protocolo de estudios para confirmar la presencia de una deficiencia inmunológica. Se encontró que 128 (48,85%) presentaban una causa no inmunológica predisponente (principalmente enfermedades alérgicas, en especial rinosinusitis alérgica y dermatitis atópica), en 12 individuos no fue posible realizar o finalizar el proceso de estudios diagnósticos ("casos compatibles" de SIRA inmunológico) y 38 pacientes estaban aún en evaluación ("casos sospechosos de SIRA inmunológico en estudio"). Finalmente se determinó alteración inmunológica predisponente en 88 de los 266 pacientes con SIRA (33,58%), de los cuales 28 correspondían a una inmunodeficiencia secundaria (mayoritariamente malnutrición proteico calórica e infección por VIH) y 60 a una inmunodeficiencia primaria. Entre estas últimas, y según el orden de frecuencia, se encontraron deficiencia predominante de anticuerpos (Entre estos: los diagnósticos más comunes fueron la hipogamaglobulinemia transitoria de la infancia, la agamaglobulinemia ligada al cromosoma X y la inmunodeficiencia común variable; sólo dos pacientes presentaban una deficiencia selectiva de IgA y el hallazgo más notable fue el diagnóstico de nueve casos de síndrome de Hiper-IgE con infecciones recurrentes, una inmunodeficiencia bastante infrecuente), síndromes de inmunodeficiencia asociados a defectos de los fagocitos, las deficiencias combinadas, las deficiencias celulares y de anticuerpos asociadas a defectos mayores, los defectos puros de las células fagocíticas y los defectos congénitos del complemento⁹.

En la ciudad de Cúcuta se realizó un estudio cuyo objetivo fue establecer la frecuencia del síndrome de infección recurrente y de sus variantes en un grupo de

⁹ GARCÍA DE OLARTE, Diana y col. Caracterización de pacientes con inmunodeficiencias primarias por medio de un programa de vigilancia epidemiológica para la infección recurrente-Estudio piloto, Medellín, 1994-1999. En: Acta Médica Colombiana. Bogotá. Vol. 26, No 2 (20 de abril del 2001); p. 50-59.

individuos menores de 15 años desplazados a cuatro barrios de la ciudad de Cúcuta y describir las características epidemiológicas, clínicas y de estudios de laboratorio de primera etapa en los pacientes con síndrome de infección recurrente anormal. Se empleó un diseño descriptivo de corte transversal, entre noviembre de 2003 y enero de 2004. En este estudio se realizó una encuesta a estos individuos y se clasificaron en síndrome de infección recurrente normal o en casos sospechoso de infección recurrente anormal de acuerdo con criterios previamente establecidos. Los pacientes con sospecha de síndrome de infección recurrente anormal fueron evaluados en consulta médica y con estudios básicos de laboratorio para definir su causa. Se encuestaron 328 individuos, con edad promedio de 6,1 años; el 50,3% eran masculinos y 49,7% femeninos. 70 (21,3%) fueron clasificados como síndrome de infección recurrente y 19 (5,8%) como sospechosos de síndrome de infección recurrente anormal. De estos últimos, doce presentaron síndrome de infección recurrente anormal no inmunológico (10 casos por alergias y dos por cardiopatía congénita), cinco síndrome de infección recurrente anormal inmunológico, con un posible caso de deficiencia selectiva de IgA y dos fueron reclasificados como síndrome de infección recurrente normal después del análisis tanto clínico como de laboratorio¹⁰.

La infección recurrente es una causa frecuente de consulta médica y puede deberse a un grupo heterogéneo de trastornos que incrementan la susceptibilidad a los microorganismos patógenos y oportunistas, como las deficiencias inmunológicas subyacentes. Se realizó un estudio en Antioquía que tenía como objetivo principal resumir los resultados más importantes obtenidos en ocho años de caracterización fenotípica de los pacientes con IDP, partiendo de los casos de infección recurrente anormal, y la forma como este programa ha contribuido al desarrollo de este campo científico en la región. En el estudio desarrollaron un programa para la detección y estudio de pacientes con infecciones recurrentes anormales, dicho síndrome se sospechaba cuando el paciente presentaba: 3 o más episodios infecciosos de moderados a graves en el último año, respuesta inadecuada al tratamiento A/B, aislamiento de un germen oportunista o inusual, aparición de secuelas o complicaciones, antecedentes de complicaciones por la aplicación de vacunas vivas, historia familiar de infección recurrente anormal, neoplasia hematológica, autoinmunidad o muerte en los primeros años de vida por una infección grave. El estudio de la patología se realizó mediante pruebas de laboratorio para aislar el agente y evaluar las cuatro ramas inmunológicas: producción Ac, inmunidad mediada por células T, función de células fagocíticas y sistema del complemento. Para la clasificación de las inmunodeficiencias primarias (IDP) se basaron en la clasificación de la OMS y LAGID: deficiencias combinadas, deficiencia de anticuerpos, deficiencias celulares y de anticuerpos

¹⁰ DÍAZ, Miguel Ángel y col. Caracterización epidemiológica, clínica y de algunos parámetros inmunológicos del síndrome de infección recurrente en niños y adolescentes desplazados a la ciudad de Cúcuta. En: Asociación Colombiana de Infectología. Bogotá. Vol. 12, No 1 (2008); p. 254

asociados con otros defectos mayores, deficiencias primarias de las células fagocíticas, síndromes de inmunodeficiencias asociados con disfunción de los fagocitos y las deficiencias congénitas del complemento. Datos demográficos de pacientes se recolectaron mediante un formato definido por el LAGID. En este estudio se encontró que 698 pacientes remitidos, de los cuales 411 (59%) presentaban realmente criterios de anormalidad para considerarlos como portadores de SIRA. En 98 individuos se confirmó la presencia de una IDP, 48 IDS. Hubo un ligero predominio del sexo masculino (56%) sobre el femenino (44%). La deficiencia predominante de anticuerpos fue lo más frecuente (40,8%), seguida por las deficiencias combinadas (21,4%). El principal síntoma de las IDP fue un cuadro de infecciones recurrentes de etiología y severidad variables que dependían de la causa molecular subyacente. Se tuvieron como IDP letales la enfermedad granulomatosa crónica y la inmunodeficiencia severa combinada. Este estudio concluyó que el desarrollo de este programa de atención clínica y diagnóstico fenotípico y molecular permite la caracterización de un número importante de pacientes con IDP, trastornos considerados poco frecuentes en la comunidad general¹¹.

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son raras condiciones hereditarias que predisponen a los individuos a infecciones recurrentes debido a microorganismos inusuales. Se realizó un estudio cuyo objetivo fue describir el comportamiento epidemiológico y las características clínicas de las IDP en los niños menores de 15 años que acudieron a la consulta de infección recurrente del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo durante el periodo comprendido entre Enero de 2004 y Enero de 2007. El diseño del estudio fue descriptivo retrospectivo de serie de casos. Los datos fueron obtenidos de fuentes secundarias mediante una revisión documental de la historia clínica. Se incluyeron los pacientes menores de 15 años que durante el periodo de estudio asistieron a la consulta de "Infección Recurrente Patológica" en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo y fueron diagnosticados con inmunodeficiencias primarias. 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. 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 dos años, particularmente aquellos entre los 6 y 12 meses. El principal lugar de procedencia fue el departamento del Huila. La frecuencia de las IDP, dentro de los niños atendidos en la consulta de infección recurrente del HUN, se encontró que era del 52,08%, siendo la neumonía, la infección principal en 22 pacientes durante el curso de su enfermedad. El tipo de inmunodeficiencia, de mayor presentación fue la deficiencia de anticuerpos, con el 56% de los pacientes diagnosticados y

¹¹ MONTROYA, Carlos Julio, y col. Diagnóstico fenotípico de las inmunodeficiencias primarias en Antioquia, Colombia, 1994-2002. En: Biomedica. Medellín. Vol. 22, No 4 (2002); P. 510-8.

específicamente la inmunodeficiencia de inmunoglobulina G. Los antibióticos y la gammaglobulina endovenosa fueron el pilar del tratamiento, mientras la respuesta de los pacientes hacia el tratamiento se encaminó a la mejoría. Con este estudio se concluyó que las IDP 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 la deficiencia de anticuerpos y se manifestó 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 clínico¹².

¹² ROJAS MEJIA, Dolly, y col. 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. Neiva, 2007. Trabajo de grado (Médico Cirujano). Universidad Surcolombiana. Facultad de Salud. Programa de Medicina.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El sistema inmune tradicionalmente ha sido dividido en sistema inmune innato, el cual es activado por contacto directo con antígenos, y del que hacen parte los granulocitos, monocitos y las natural Killer, y el sistema inmune adaptativo, dentro del que se encuentran los linfocitos B (fuente de anticuerpos) y los linfocitos T (inmunidad celular)¹³.

Más de 120 defectos genéticos se han asociado con deficiencias inmunes. Las inmunodeficiencias primarias, se han dividido en las que afectan la inmunidad innata y las que afectan la inmunidad adquirida. Dentro de las primeras se encuentran tanto problemas del complemento, como de la fagocitosis (déficit de adhesión leucocitaria, granulomatosis crónica), y en las segundas se encuentran, los problemas de linfocitos B (agammaglobulinemia, déficit de IgA, déficit específico de otras inmunoglobulinas, inmunodeficiencia común variable, síndrome de hiper IgM, hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia), los problemas que afectan los linfocitos T y los problemas de linfocito T y linfocito B (inmunodeficiencia severa combinada grave, síndrome de DiGeorge, ataxia-telangiectasia, síndrome de Wiskott-Aldrich)¹⁴.

El síndrome de infección recurrente (SIR) es el resultado de la interacción repetida de un individuo con los microorganismos que habitan en su medio ambiente. El SIR anormal se caracteriza por la frecuencia inusual, la severidad de sus manifestaciones clínicas y la etiología por gérmenes inusuales u oportunistas; además los pacientes con este síndrome deben ser sometidos a un protocolo de estudio para confirmar un trastorno de base que explique la repetición de las infecciones; la etiología de éste puede deberse a una causa inmunológica, la cual puede ser por inmunodeficiencias primarias o por inmunodeficiencias secundarias¹⁵. El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva (HUN) es una institución pública, prestadora de servicio de salud, que tiene una gran área de afluencia (Huila, Caquetá, Putumayo), y que se perfila como la institución número uno en servicios de salud de todo el sur colombiano.

¹³ FLEISHR, Thomas A. Back to Basics: Primary Immune Deficiencies: Windows into the Immune System. En: Pediatrics in Review. 27;363-372 (Octubre 2,2008); P. 363-371.

¹⁴ ROJAS Op., cit. p. 20

¹⁵ GARCÍA DE OLARTE, Diana y cols. Caracterización de pacientes con inmunodeficiencias primarias por medio de un programa de vigilancia epidemiológica para la infección recurrente. En: Acta Médica de Colombia. VOL. 26 No 2 (Abril 20, 2001)

Gracias a sus condiciones, el Hospital Universitario de Neiva, constituye un centro de referencia en salud, en el cual se hace necesario adoptar políticas que propendan por la calidad en su atención. Un estudio previo⁷ encontró que el 52,08% de los pacientes menores de 15 años que acuden a la consulta de infecciones recurrentes del HUN presentan una inmunodeficiencia primaria, encontrándose un mayor frecuencia de estas patologías en los menores de dos años, a pesar de la dificultad que se presenta en el diagnóstico de las mismas. Sin embargo, en la literatura no se encuentra un registro más amplio y detallado sobre las características de los pacientes que acuden a la consulta de infección recurrente y son diagnosticados con alguna inmunodeficiencia primaria.

Es por ello, que para poder homogenizar el diagnóstico y la atención (adopción de guías de manejo clínico) de los pacientes con síndrome de infección recurrente anormal, que tienen como origen una inmunodeficiencia primaria, se hace necesario conocer de forma certera y amplia ¿cuál es el comportamiento epidemiológico de los pacientes con inmunodeficiencias primarias atendidos en el programa de infección recurrente de pediatría del Hospital Universitario de Neiva?

3. JUSTIFICACIÓN

El síndrome de infección recurrente es una de las causas más frecuentes de consulta pediátrica. Cuando estas infecciones son severas, oportunistas, de duración prolongada, afectan múltiples sitios, presentan complicaciones graves y tienen una pobre respuesta al tratamiento aunque este sea el adecuado, se está frente a un síndrome de infección recurrente anormal, que debe hacer pensar en la posibilidad de una inmunodeficiencia primaria (IDP)¹⁶. Las IDP son un grupo heterogéneo de desórdenes que se caracteriza por una pobre o ausente función en uno o más componentes del sistema inmune, existen más de 130 desórdenes diferentes, la mayoría de los cuales son resultado de defectos inherentes en el desarrollo del sistema inmunológico, sin embargo formas adquiridas de IDP también han sido descritas¹⁷.

El diagnóstico es una de las tareas fundamentales de los médicos y la base para una terapéutica eficaz. En sí mismo no es un fin sino un medio, e indispensable para establecer el tratamiento adecuado. Hay quienes lo señalan como la parte más importante del trabajo médico, pero a pesar de eso conlleva muchas dificultades cuando se explica y se enseña cómo realizarlo¹⁸. Las IDP no son ajenas a este concepto, con el fin de disminuir la morbilidad asociada a infecciones secundarias y por consiguiente la mortalidad, el diagnóstico temprano de este grupo de desórdenes es fundamental¹⁹.

La descripción epidemiológica de una serie de patologías que involucran en su gran mayoría a la población pediátrica como son las IDP, cobra gran valor e importancia cuando se convierte en una herramienta de trabajo, que permite conocer diferentes características de este grupo de desórdenes, como son frecuencia de presentación, características demográficas, clínicas, diagnósticas y de tratamiento, que abren la puerta a futuros análisis y discusiones del tema enfocados a la detección temprana, diagnóstico y tratamiento adecuado; todo en beneficio del paciente y el personal asistencial, dando lugar a una atención integral y eficiente de este grupo de patologías.

¹⁶ LEQUERICA, Op., cit. p. 70

¹⁷ McCUSKER, Christine, y col. Primary Immunodeficiency. En: Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2011. Quebec, Canadá. Vol. 7, No 1, (2011); p. 1-8.

¹⁸ NOVAS, Jose Diaz, y col. El diagnóstico médico: bases y procedimientos. En: Revista Cubana de Medicina General Integral. La Habana, Cuba. Vol. 22 No 1 (2006); p. 1-11.

¹⁹ McCUSKER, Op., cit. p. 4

4. OBJETIVOS

4.1 GENERAL

Describir epidemiológicamente los pacientes con inmunodeficiencias primarias atendidos en el programa de infección recurrente del Hospital Universitario de Neiva, en el periodo comprendido entre enero de 1997 y enero de 2013, para adoptar una guía de manejo clínico local.

4.2 ESPECÍFICOS

Hallar las características que orientaron la sospecha diagnóstica de los pacientes pediátricos con diagnóstico de inmunodeficiencia primarias, atendidos desde enero de 1997 hasta enero de 2013 en el programa de infección recurrente del Hospital Universitario de Neiva.

Identificar cuáles fueron las inmunodeficiencias primarias más comunes en el programa de infecciones recurrentes del servicio de pediatría desde enero de 1997 hasta enero de 2013 en el Hospital Universitario de Neiva y clasificarlas (humoral, celular, del complemento, de la fagocitosis).

Identificar las infecciones asociadas más frecuentemente en los pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria en el periodo establecido.

Describir los factores de riesgo vinculados en los pacientes pediátricos con diagnóstico de inmunodeficiencia primarias, atendidos desde enero de 1997 hasta enero de 2013 en el programa de infección recurrente del Hospital Universitario de Neiva.

Adoptar a partir de recomendaciones de expertos y de las características epidemiológicas encontradas, una guía para el diagnóstico y manejo de las inmunodeficiencias primarias de los pacientes pediátricos del Hospital Universitario de Neiva.

5. MARCO TEÓRICO

5.1 SINDROME DE INFECCIÓN RECURRENTE ANORMAL (SIRA)

Debido a que el SIRA es una de las causas más frecuentes de consulta pediátrica y a su estrecha relación con las IDP, es importante tener en cuenta los signos de alarma que llevan a pensar en estos²⁰. Ver tabla 1.

Tabla 1. Signos de alarma para las inmunodeficiencias primarias

Signos de alarma
Ocho o más episodios de otitis en el último año
Dos o más episodios de sinusitis severa en el último años
Necesidad de antibiótico por dos o más meses con poco efecto terapéutico
Dos o más episodios de neumonía en el último año
Falla del medro
Abscesos cutáneos profundos o abscesos internos recurrentes
Candidiasis oral o cutánea persistente después del año
Necesidad de antibioticoterapia intravenosa
Historia de dos o más episodios de infección severa
Historia familiar de inmunodeficiencias primarias
Fuente: LEQUERICA, Pedro Luis, y col. Inmunodeficiencias Primarias en la Infancia: ¿Cuándo Sospecharlas? <u>En:</u> Revista Ciencias Biomédicas. Cartagena. Vol. 2, No. 1 (2011); p. 70-76

5.2 INMUNIDAD INNATA

La inmunidad innata es la primera línea de defensa que tiene el cuerpo para protegerse de agentes externos a este. Este sistema se desarrolla antes de la exposición con el agente y es la defensa más antigua respecto a la filogenia. Aunque la inmunidad innata no es específica frente al patógeno agresor, tiene una importante función, contener la progresión de este y de activar al sistema inmune adaptativo o adquirido para responder de manera más eficaz frente a una futura exposición. Sus principales componentes son: barreras mecánicas como la piel y las mucosas, barreras químicas como las secreciones del cuerpo; sudor, orina,

²⁰ Ibid, p. 73

saliva, moco, lágrimas, jugo gástrico, etc, celulares entre los cuales se destacan los polimorfonucleares (PMN) o neutrófilos, eosinófilos, basófilos, Macrófagos, Monocitos, células Dendríticas y células o linfocitos Natural Killer (NK) y proteínas como; el sistema de complemento, interleuquinas y demás componentes del suero (colectinas, ficolinas, defensinas)²¹.

La respuesta innata del cuerpo al ser la primera línea de defensa, utiliza mecanismos de reconocimiento inespecíficos pero eficaces como lo son: los Receptores tipo Toll (TLR) los cuales se encuentran expresados en las membranas celulares de las células fagocíticas y tienen como función reconocer los Patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP). Los PMAP son moléculas que se expresan o son liberadas por agentes patógenos de manera constitutiva o durante la invasión del huésped y facilitan la fagocitosis del microorganismo invasor. La fagocitosis es el principal mecanismo de respuesta inmunitaria del cuerpo ya que de este depende no solo la destrucción del agente patógeno si es posible, sino también es el paso previo a la expresión de los antígenos por medio de los HLAs (Antígeno leucocitario humano), que se expresa como HLA-I en todas las células del organismo, excepto eritrocitos y plaquetas; y como HLA-II en las CPA (Células presentadoras de antígeno). En general el sistema innato cumple un papel fundamental durante la respuesta inmune del organismo y se le debe a este la activación del sistema adaptivo²².

5.3 INMUNIDAD ADAPTATIVA

El sistema inmune adaptativo es la segunda línea de defensa del cuerpo y es de gran importancia ya que muchos de los agentes patógenos a los que nos encontramos expuestos son capaces de evadir los mecanismos de la respuesta innata. Por lo cual este segundo mecanismo de defensa no solo es específico sino que también es más efectivo y rápido que el sistema innato. La respuesta adquirida tiene múltiples funciones: reconocimiento específico del agente patógeno, mecanismos más efectivos de eliminación de microorganismos que la inmunidad innata, elaboración de una memoria inmune capaz de reconocer futuras exposiciones por antiguos agentes patógenos, y con esto responder más rápida y eficazmente. Sus componentes son: células distribuidas en la sangre o en la linfa como elementos circulantes, que corresponde a linfocitos (T y B) y plasmocitos y un segundo componente proteico representado por anticuerpos o inmunoglobinas (Igs), sintetizadas por células plasmáticas²³.

²¹ ABBAS, Abull *et al.* Inmunología celular y molecular. 6 ed. Madrid: El Sevier, 2008

²² *Ibid*, p. 20

Las células del sistema inmune adaptativo tienen un mismo origen, la médula ósea. Pero difieren en su órgano de maduración; los linfocitos T (LTs) maduran en el timo y adquieren su capacidad de reconocimiento de antígenos por medio del receptor RLT (Receptor del Linfocito T), este reconoce antígenos unidos a HLA-II que se encuentran expresados en las membranas de las CPAs. Los linfocitos B (LBs) por otro lado maduran en su mismo sitio de origen, la médula ósea y allí adquieren su capacidad de reconocimiento de antígenos por medio de anticuerpos expresado en su membrana: IgD e IgM en sus primeros estadios; denominados BLR (Receptor del linfocito B). Luego estos LBs se diferencian a plasmocitos los cuales sintetizan anticuerpos específicos contra los antígenos del agente patógeno como lo son: IgE, IgA, IgG (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4). Tanto el timo como la médula son órganos linfoides primarios porque en ellos se originan los linfocitos, pero los órganos donde se sitúan estas células y donde se da principalmente la respuesta inmune se denominan órganos linfoides secundarios como lo son: los ganglios linfáticos, el bazo y el MALT (Tejido Linfoide Asociado a Mucosas). Durante todo el mecanismo de activación de la respuesta inmune cabe resaltar el papel que tienen las interleucinas durante el proceso de activación y propagación de la respuesta inmune, por medio de la interacción entre los sistemas innato y adaptativo, y dentro de cada uno de estos²⁴.

5.4 INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Debido a la heterogeneidad y al gran número de patologías que abarcan las IDP, a nivel internacional se clasifican en 8 grandes grupos²⁵ (Tabla 2). Como se mencionó en la introducción entre las consecuencias de las IDP está la susceptibilidad a las infecciones por un diverso número de agentes entre bacterias, hongos, parásitos y virus que pueden separarse igualmente en base a esta clasificación (Tabla 3)²⁶.

Existe además otra forma de clasificar las IDP que se basa en qué parte del sistema inmunológico es comprometido: tenemos aquellas que involucran la inmunidad innata (complemento y células fagocíticas) y aquellas que comprometen la inmunidad adaptativa (Células T y B).

²³ Ibid, p. 21

²⁴ Ibid, p. 22

²⁵ WALEED, Al-Herez, *et al.* Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. En: *Frontiers in Immunology*. Vol 2. (2011); p 1-26.

²⁶ LEQUERICA, Op., cit. p.73

Tabla 2. Clasificación de las Inmunodeficiencias Primarias

Grupos de IDP
Inmunodeficiencias combinadas
Síndromes bien definidos con inmunodeficiencia
Deficiencia predominante de anticuerpos
Enfermedades por disregulación inmune
Defectos congénitos en el número o función de los fagocitos
Defectos en la inmunidad innata
Desordenes autoinflamatorios
Deficiencias de complemento
Fuente: WALEED, Al-Herez, <i>et al.</i> Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. En: <i>Frontiers in Immunology</i> . Vol 2. (2011); p 1-26.

Debido a que esta clasificación permite entender mejor la fisiopatología de este grupo de enfermedades, en base a esta se hará la descripción de cada una de las patologías más relevantes. (Tabla 4)

Tabla 3. Susceptibilidad a infecciones

Inmunodeficiencia Primaria	Agente Infeccioso
Deficiencia predominante de anticuerpos	<i>Staphylococcus aureus, Streptococcus, Haemophilus influenzae B, Pseudomonas aeruginosa, Campylobacter fetus, Neisseria meningitidis, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, enterovirus, Giardia lamblia.</i>
Compromiso de células T	<i>Mycobacterium, listeria, citomegalovirus, adenovirus, virus del sarampión, molluscum, herpes virus, candida, Pneumocystis jiroveci, Aspergillus, Coccidioides immitism Histoplasma capsulatum, Cryptosporidium</i>
Inmunodeficiencias combinadas	<i>Los mismos de la deficiencia predominante de anticuerpos y compromiso de células T.</i>
Defectos congénitos en el número o función de los fagocitos	<i>Staphylococcus aureus, Salmonella, Nocardia, Serratia marcescens, Burkholderia cepacia, Klebsiella, Escherichia coli, Proteus, Mycobacterium, Aspergillus, Candida, Pneumocystis jiroveci.</i>
Deficiencia de complemento	<i>Streptococcus, Haemophilus influenzae B, Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae.</i>
Fuente: LEQUERICA, Pedro Luis, y col. Inmunodeficiencias Primarias en la Infancia: ¿Cuándo Sospecharlas? En: <i>Revista Ciencias Biomédicas</i> . Cartagena. Vol. 2, No. 1 (2011); p. 70-76	

Tabla 4. Clasificación de las IDP en base al compromiso inmunológico mayor

Compromiso Inmunológico	Defecto específico	
	Célula o componente afectado	Enfermedad específica
Inmunidad Innata	Complemento	Déficit específico de complemento
	Células fagocíticas	Enfermedad granulomatosa crónica, déficit de adhesión leucocitaria
Inmunidad adaptativa	Células fagocíticas	Enfermedad granulomatosa crónica, déficit de adhesión leucocitaria
	Linfocitos T y B	Inmunodeficiencia severa combinada grave, síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome de DiGeorge, ataxia-telangectasia
	Linfocitos B	Síndrome de Hiper IgM, hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, inmunodeficiencia común variable, agammaglobulinemia, defecto específico de inmunoglobulina, déficit de Inmunoglobulina A
Fuente: MONTOYA, Carlos Julio, y col. Diagnóstico fenotípico de las inmunodeficiencias primarias en Antioquia, Colombia, 1994-2002. <u>En:</u> Biomedica. Medellín. Vol. 22, No. 4 (2002); p. 510-8		

5.5 DEFECTOS DE LA INMUNIDAD INNATA

5.5.1 Déficit específico de complemento. El sistema del complemento es considerado pieza fundamental de la inmunidad innata y soporte de la inmunidad adaptativa. Hasta el momento se han descrito más de 40 componentes de este sistema, todos susceptibles a defectos totales o parciales que comprometen su adecuado funcionamiento (Tabla 5). Mediante señales de opsonización o daño directo sobre los agentes patógenos el complemento le permite al sistema inmune innato la eliminación de estos agentes a partir de tres vías conocidas: clásica, alternativa y lecitina²⁷.

Desde 1968, cuando se descubrió el primer polimorfismo relacionado con los genes del complemento a nivel de C3 a la actualidad, se han identificado más de 45 genes que codifican las proteínas del complemento, sus receptores relacionados y sus reguladores, ubicados en diferentes cromosomas. Las deficiencias específicas de complemento pueden ocurrir por polimorfismos en un

²⁷ MAYILYAN, Karine. Complement genetics, deficiencies, and disease associations. En: Protein & Cell. Yerevan, Armenia. Vol. 5, No. 7 (2012); p. 487-496

único nucleótido, deleciones o inserciones entre otras causas; además más de una mutación puede desencadenar la deficiencia de un único componente²⁸.

Tabla 5. Deficiencias específicas del sistema del complemento

Enfermedad	Características asociadas
Deficiencia de C1q	Síndrome similar a lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad reumatoide, infecciones
Deficiencia de C1r	Síndrome similar a LES, enfermedad reumatoide, múltiples enfermedades autoinmunes, infecciones
Deficiencia de C1s	Síndrome similar a LES, múltiples enfermedades autoinmunes
Deficiencia de C4	Síndrome similar a LES, enfermedad reumatoide, infecciones, LES, diabetes tipo 1, meningitis bacteriana
Deficiencia de C2	Síndrome similar a LES, vasculitis, aterosclerosis, polimiositis, infecciones piógenas, glomerulonefritis
Deficiencia de C3	Infecciones piógenas, enfermedad similar a LES, glomerulonefritis, síndrome urémico hemolítico atípico,
Deficiencia de C5	Infecciones por Neisseria, LES
Deficiencia de C5	Infecciones por Neisseria, LES
Deficiencia de C7	Infecciones por Neisseria, LES, vasculitis
Deficiencia de C8a	Infecciones por Neisseria, LES
Deficiencia de C8b	Infecciones por Neisseria, LES
Deficiencia de C9	Infecciones por Neisseria
Deficiencia del inhibidor de C1	Angioedema hereditario
Deficiencia de factor D	Infección severa por Neisseria
Deficiencia properdina	Infección severa por Neisseria
Deficiencia de factor I	Infección piógena recurrente, glomerulonefritis, LES, síndrome urémico hemolítico, pre eclampsia severa
Deficiencia de factor H	Síndrome urémico hemolítico, glomerulonefritis membranoproliferativa, infección por Neisseria, pre eclampsia severa
Deficiencia de MASP1	Síndrome de dismorfismo facial
Deficiencia de COLEC11	Síndrome de dismorfismo facial
Deficiencia de MASP2	Infecciones piógenas, enfermedad inflamatoria pulmonar
Deficiencia de CD46	Glomerulonefritis, síndrome urémico hemolítico atípico, pre eclampsia severa
Deficiencia de CD59	Anemia hemolítica, trombosis
Deficiencia de ficolina 3	Infección severa recurrente piógena pulmonar, enterocolitis necrosante, defecto selectivo de anti cuerpos a polisacáridos neumococcos.
Fuente: WALEED, Al-Herez, <i>et al.</i> Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. En: <i>Frontiers in Immunology</i> . Vol 2. (2011); p 24-26.	

²⁸ Ibid, p. 488

La inadecuada función de un elemento de la vía de activación del complemento no puede ser compensada por otro componente o por otra vía, lo que hace que el individuo no pueda responder de manera adecuada frente a determinados patógenos incrementando la susceptibilidad a infecciones y a enfermedades autoinmunes. Por otro lado, la deficiencia en las proteínas reguladoras puede desencadenar una actividad descontrolada del complemento induciendo en el organismo procesos de daño tisular.

Desde 1968, cuando se descubrió el primer polimorfismo relacionado con los genes del complemento a nivel de C3 a la actualidad, se han identificado más de 45 genes que codifican las proteínas del complemento, sus receptores relacionados y sus reguladores, ubicados en diferentes cromosomas. Las deficiencias específicas de complemento pueden ocurrir por polimorfismos en un único nucleótido, deleciones o inserciones entre otras causas; además más de una mutación puede desencadenar la deficiencia de un único componente. La inadecuada función de un elemento de la vía de activación del complemento no puede ser compensada por otro componente o por otra vía, lo que hace que el individuo no pueda responder de manera adecuada frente a determinados patógenos incrementando la susceptibilidad a infecciones y a enfermedades autoinmunes. Por otro lado, la deficiencia en las proteínas reguladoras puede desencadenar una actividad descontrolada del complemento induciendo en el organismo procesos de daño tisular.²⁹

En el cromosoma 6 se ha identificado un cluster, que contiene dos genes que codifican para la proteína de complemento C4 (C4A y C4B), el gen RP que codifica la quinasa nuclear de serina/treonina, la enzima 21 hidroxilasa y la proteína de matriz extracelular tenasina X; todos juntos forman una unidad genómica denominada la RP-C4-CYP21-TNX (RCCX). La presencia de un RCCX duplicado a consecuencia de polimorfismos que involucra deleciones y duplicaciones en los genes que lo conforman en especial C4A y C4B, es la principal causa de deficiencia genética de C4; además de esta la conversión genómica de C4A en C4B o de C4B en C4A generando pseudogenes también puede causar dicha deficiencia. En 1989, se descubrió que muchos niños que se presentaban con infección recurrente tenían deficiencia de lecitina de unión a manosa (MBL), desde esa fecha la deficiencia de MBL se ha asociado con diferentes enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico) e infecciones (neumonía, septicemia y meningitis)³⁰.

²⁹ Ibid, p. 489

³⁰ Ibid, p. 490-492

Todas las vías del complemento tienen un punto en común y es la formación del complejo de ataque a la membrana (MAC). Las deficiencias en los componentes de este complejo (C5, C6, C7, C8, C9) están asociadas a infección por microorganismos encapsulados en especial *Neisseria meningitidis* y *N. gonorrhoeae*, a consecuencia de una fagocitosis deficiente. Las deficiencias en las proteínas reguladoras del complemento también pueden desencadenar un aumento en la susceptibilidad a infecciones, como es el caso de déficit de factor I debido a niveles insuficientes de C3 a consecuencia de una activación descontrolada de la vía alternativa del complemento. Existen además proteínas ancladas en la membrana de las células del hospedero como es el caso del glucosfosfatidil inositol, DAF y el CD59; las deficiencias en estos componentes eleva la sensibilidad de los eritrocitos a sufrir lisis mediada por complemento que genera en quien la padece una enfermedad denominada hemoglobinuria paroxística nocturna. Otras asociaciones descritas son por ejemplo: el déficit de CR1 con glomerulonefritis mesangiocapilar y la deficiencia de factor H con el síndrome urémico hemolítico³¹.

5.5.2 Enfermedad granulomatosa crónica. La enfermedad granulomatosa crónica (EGC), se define como la inadecuada producción de aniones súper oxido a consecuencia de defectos en el complejo NADPH oxidasa, debido a mutaciones en cualquiera de los cinco genes involucrados en el ensamblaje del complejo enzimático siendo la más frecuente aquella ligada al cromosoma X. Este defecto genera una inadecuada eliminación de los microorganismos bacterianos y fúngicos, además de predisponer a complicaciones granulomatosas y enfermedades autoinmunes. La severidad de la mutación está determinada por la extensión de la mutaciones debido a la actividad residual de la NADPH oxidasa³².

El Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos ha seguido durante 40 años una cohorte de 250 pacientes con EGC; en dicho grupo el debut de la enfermedad fue con infección pulmonar, hepática, cutánea o linfática y un pequeño grupo presentó como primer evento lesiones inflamatorias. En norteamérica se considera que los principales agentes infecciosos relacionados con EGC son: *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia*, especies de *Nocardia* y *Aspergillus*, siendo esta última la principal causa de morbilidad y mortalidad. Los pacientes con esta enfermedad inicialmente son asintomáticos o presentan algún grado de fiebre o síntomas constitucionales. Otra patología frecuente relacionada con la EGC es el absceso hepático en especial por *S. aureus*. La inflamación granulomatosa es otra característica de la EGC,

³¹ Ibid, p. 492-493

³² KANG, Elizabeth *et al.* Chronic Granulomatous Disease: Overview and Hematopoietic Stem Cell Transplant. En: Journal of Allergy Clinical Immunology. Bethesda. Vol 127, No. 6 (2011); p 1319

típicamente compuesta por células gigantes multinucleadas y que afecta múltiples tejidos (cerebro, pulmón, hígado, bazo y tracto gastrointestinal). Dicha inflamación genera diversos procesos patológicos entre los que se encuentran obstrucción gástrica o ureteral, neumonitis y enfermedad de Crohn. Por último la disregulación inmune a consecuencia del papel de la NADPH oxidasa en la apoptosis y en la eliminación de macrófagos y cuerpos apoptóticos trae como consecuencia el desarrollo de enfermedades autoinmunes³³.

5.5.3 Déficit de adhesión leucocitaria. Es el más caracterizado y frecuente de todos los trastornos que afectan la adhesión celular. El defecto es fundamentalmente una disminución del movimiento de los leucocitos hacia los sitios de inflamación. Es un trastorno autosómico recesivo causado por la mutación en el gen que codifica la molécula de adhesión CD18; el defecto en esta proteína impide o disminuye la expresión de las integrinas B2, disminuyendo la adhesión de los leucocitos al endotelio vascular. El diagnóstico de LAD1 se establece al demostrar por citometría de flujo la disminución o ausencia de la expresión del CD18 en los leucocitos. La clínica de este trastorno varía en función de la gravedad del defecto y incluye retraso en la caída del cordón umbilical, leucocitosis persistente, gingivitis y periodontitis. Las infecciones recurrente típicamente afectan a la piel, los pulmones, el tracto gastrointestinal y el área perirrectal con *S. aureus* y bacilos gram-negativos. Las infecciones a menudo son necróticas y se caracterizan por la ausencia de pus. El único tratamiento curativo es con trasplante de médula ósea o células madre, pero éste se reserva para pacientes con formas graves de LAD1 asociado a ausencia total en la expresión de CD18³⁴.

5.6 DEFECTOS DE LA INMUNIDAD ADAPTATIVA

5.6.1 Inmunodeficiencia severa combinada grave. Tiene la característica de una ausencia completa en la función de los linfocitos. El defecto inmunológico que todas las formas de SCID tienen en común es la ausencia en la función de los LT. Los pacientes afectados suelen presentarse en la infancia, con antecedentes de retraso del crecimiento, diarrea crónica y infecciones oportunistas recurrentes. Sin tratamiento pueden morir dentro de los dos primeros años desde su nacimiento. La identificación precoz de los pacientes y el diagnóstico son cruciales, para poder iniciar terapia antes del desarrollo de infecciones. Durante la primera infancia la mayoría de los pacientes muestran linfopenia (en infancia límite inferior es de 2.500 a 3.000 células/mm³), sin embargo, un recuento normal de linfocitos no

³³ Ibid, p. 1320-1324

³⁴ FLEISHR, Op., cit. p.364

excluye de SCID. Es importante que cuando se considere el diagnóstico de SCID, no deben ser administrados productos sanguíneos sin irradiación previa (porque puede haber una reacción de injerto contra el huésped, donde los linfocitos (del injerto) que aparecen en los productos de la sangre atacan al niño inmunodeficiente (huésped)); además cualquier entorno donde se sospeche un defecto en los LT es una contraindicación absoluta para dar vacunas vivas (VPO, BCG), porque esto podría resultar en una infección sistémica fatal³⁵.

5.6.2 Síndrome de Wiskott-Aldrich. Es un desorden ligado al X caracterizado por la triada eczema, trombocitopenia e inmunodeficiencia. Los pacientes se presentan típicamente en la etapa temprana de la vida, con complicaciones de la trombocitopenia (excesivo sangrado después de circuncisión, diarrea con sangre o excesivos hematomas y petequias). El bajo número de plaquetas está asociado con el hallazgo característico de plaquetas pequeñas (contrasta con las grandes plaquetas de la púrpura trombocitopénica idiopática). Los problemas inmunológicos usualmente comienzan con infecciones “sinopulmonares” recurrentes que involucran bacterias encapsuladas, después, infecciones por organismos oportunistas (incluyendo herpes virus y *P. jiroveci*). Tienen una alta tasa de linfoma que se desarrolla frecuentemente en sitios extraganglionares (causa más común de muerte). Inmunológicamente, hay un defecto en la producción de anticuerpos a los antígenos de carbohidratos, que progresa a una deficiencia de anticuerpos más global, así como a una difusión de los linfocitos T (aumento riesgo de infecciones por oportunistas). Las bases genéticas de éste, es un defecto en el gen que codifica la proteína WAS (WASp), la cual está involucrada en la polimerización de la actina. El fenotipo clínico puede variar (hay veces los defectos del gen, se presentan como una trombocitopenia ligada al X). Los pacientes usualmente son tratados con IG IV para minimizar las infecciones bacterianas, pero la terapia curativa sólo se hace con trasplante de médula ósea o células madre³⁶.

5.6.3 Síndrome de DiGeorge. Es un trastorno que implica dismorfogénesis en la tercera y cuarta bolsa faríngea. Los implicados en este trastorno son: paratiroides (hipocalcemia), los grandes vasos (Ejemplo: Interrupción del arco aórtico), el corazón (Ejemplo: Tetralogía de Fallot, defecto del septum ventricular), la cara (surco nasolabial corto, hipertelorismo, orejas de implantación baja, paladar hendido) y el timo (displasia). La displasia tímica, puede ir desde aplasia tímica (síndrome de DiGeorge completo) hasta prácticamente ninguna anomalía. La mayoría de los pacientes tienen una delección 22q11.2. El trasplante tímico se da

³⁵ Ibid, p. 365

³⁶ Ibid, p. 366

con más éxito en los pacientes que tienen un síndrome DiGeorge completo, que involucra una deficiencia significativa en los linfocitos T³⁷.

5.6.4 Ataxia-telangectasia. Es un desorden complejo autosómico recesivo, asociado con anomalías neurológicas, cutáneas y endocrinas con disfunción inmunológica. Afecta típicamente a pacientes en la infancia temprana con regresión en el desarrollo motor. Ésta regresión con el deterioro del desarrollo neurológico, que sigue con el desarrollo de telangiectasias (de 3 a 6 años de edad) y las infecciones “sinopulmonares” recurrentes con bacterias encapsuladas, se da en la mayoría de estos pacientes. La búsqueda inmunológica incluye depresión de los niveles de IgA, disminución variable de los niveles de IgG y deficiencia de linfocitos T. AT es el resultado de una mutación que afecta el gen ATM, afectando así una proteína que está implicada en la reparación del ADN. No hay terapia efectiva para este desorden³⁸.

5.6.5 Síndrome de Hiper-inmunoglobulina M. Los síndromes de hiper-inmunoglobulina M (HIGM), son un grupo de inmunodeficiencias primarias que tienen en común niveles deficientes de inmunoglobulina (Ig) G, IgA e IgE con niveles normales o aumentados de IgM, a consecuencia de alteraciones en el proceso de recombinación de cambio de clase (CSR) o en la hipermutación somática (Ver tabla 6). Las alteraciones genéticas que dan lugar a estos desórdenes tienen lugar en diferentes genes y pueden clasificarse en aquellas que comprometen únicamente los linfocitos B y en aquellas que afectan adicionalmente otras células, como son monocitos, macrófagos y células dendríticas, aumentando el riesgo de infecciones oportunistas³⁹.

Tabla 6. Síndromes de Hiper-inmunoglobulina M

Defecto	Susceptibilidad infecciosa	Defecto en CSR	Defecto en SHM
Deficiencia de CD40L	Bacterias, oportunistas	Si	Si
Defectos en CD40	Bacterias, oportunistas	Si	Si
Defectos en la señalización por NFkB	Bacterias, oportunistas	Si	Si

³⁷ Ibid p 367

³⁸ Ibid p 368

³⁹ GRAHAM, Davies *et al.* Update on the hyper immunoglobulin M syndromes. En: British Journal of Haematology. London, UK Vol. 149 (2010); p 167

Tabla 6. (Continuación)

Defecto	Susceptibilidad infecciosa	Defecto en CSR	Defecto en SHM
Deficiencia de AID	Bacterias	Si	Si
Defecto en la región C terminal de la AID	Bacterias	Si	No
Deficiencia de UNG	Bacterias	Si	No
Deficiencia de PMS2	Bacterias	Si	No

Fuente: GRAHAM, Davies et al. Update on the hyper immunoglobulin M syndromes. En: British Journal of Haematology. London, UK Vol. 149 (2010); p 167

5.6.5.1 Deficiencia de CD40 ligando: el primer HIGM que fue descubierto y considerado actualmente como el más frecuente se relaciona con mutaciones a nivel de CD40 ligando (CD40L) en el cromosoma X. Aproximadamente 70% de los individuos que sufren alteraciones en el CSR presentan este defecto. Los pacientes con deficiencia del CD40L presentan un marcado déficit de IgG e IgA con niveles normales o aumentados de IgM. Esta inmunodeficiencia humoral da como resultado un aumento en la susceptibilidad a infecciones bacterianas, particularmente aquellas que afectan el tracto respiratorio, además las células B de memoria están ausentes o producidas en un bajo número. La mayoría de pacientes con esta enfermedad presentan infecciones recurrentes y oportunistas en la infancia, especialmente neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y diarrea por especies de *Cryptosporidium*⁴⁰.

5.6.5.2 Deficiencia de CD40: considerada como una enfermedad autosómica recesiva, los pacientes con esta condición presentan niveles séricos de IgG e IgA muy bajos con niveles normales o altos de IgM, el número de células B de memoria esta reducido asociado además con alteraciones en los monocitos, células dendríticas, niveles bajos de IL-12 e interferón gamma. La susceptibilidad a infecciones en estos pacientes es la misma que se presenta en la deficiencia de CD40L⁴¹.

5.6.5.3 Síndrome HIGM asociado con displacia ectodérmica e inmunodeficiencia: la cascada de señalización que se presenta en la interacción del CD40 con el

⁴⁰ NOTARANGELO, Luigi. Defects of class-switch recombination. En: Basic and Clinical immunology. Brescia, Italia y Paris, Francia. Vol. 117 (2006); p. 855-864.

⁴¹ Ibid, p. 859

linfocito B, requiere del factor nuclear kappa beta (NFκB). Los niños que sufren de displasia ectodérmica anhidrótica ligada al X e inmunodeficiencia presentan mutaciones en los genes que codifican las proteínas involucradas en la síntesis del NFκB, con la consiguiente alteración en el CSR de los linfocitos B desencadenando la inmunodeficiencia; cuando esta además involucra las cascada de señalización de los receptores similares al *toll* en los linfocitos T la inmunodeficiencia es más severa y extensa. Las manifestaciones clínicas inician en la vida temprana antes de los 12 meses, con infecciones recurrentes especialmente sinopulmonares e infecciones oportunistas por *Pneumocystis jiroveci* y *Cryptosporidium*; otras complicaciones descritas son la colangiopatía, la enfermedad hepática crónica, toxoplasmosis cerebral, infección por citomegalovirus y colitis inflamatoria⁴².

5.6.5.4 Deficiencia de desaminasa de citidina inducida por la activación (AID): considerada como la segunda causa de síndrome HIGM y la primera autosómica recesiva, siendo esta la forma de presentación más frecuente. La AID es responsable de la desaminación de la citidina en residuos uracilo en las fases tempranas de la CSR o la hipermutación somática. Los hallazgos inmunológicos típicos son niveles ausentes o muy disminuidos de IgG, IgA e IgE con niveles normales o elevados de IgM y un número normal de linfocitos B de memoria CD27. En la mayoría de los casos la enfermedad inicia en la infancia, con infecciones bacterianas recurrentes del tracto respiratorio superior e inferior especialmente, también han sido reportadas infecciones del tracto gastrointestinal, del sistema nervioso central y artritis. Un hallazgo frecuente en estos pacientes es la hiperplasia linfoidea especialmente en las amígdalas y en los nódulos cervicales; por último las complicaciones autoinmunes se presentan aproximadamente en un 20% de los casos y corresponden a anemia hemolítica, trombocitopenia y hepatitis⁴³.

5.6.5.5 Deficiencia de Uracilo N glicosilasa (UNG): el déficit en la UNG se ha asociado a síndromes de HIGM en un pequeño número de pacientes, con una profunda alteración de la CSR pero no en la hipermutación somática; el fenotipo característico es similar al que se ve en la deficiencia de AID con hipertrofia linfoide y aumento en la frecuencia de infecciones bacterianas⁴⁴.

⁴² GRAHAM, Op., cit. p.148-149

⁴³ NOTARANGELO, Op., cit. p.861-862

⁴⁴ GRAHAM, Op., cit. p.149

5.6.6 Agammaglobulinemia. Denominada la enfermedad de Bruton, el primer reporte de esta patología se remonta a 1952. Los niños con agammaglobulinemia sufren mutaciones que compromete el gen que codifica la tirosina quinasa de Bruton (BTK) ubicada en el cromosoma X en el 85% de los casos y cuya función es crucial en la señalización en el linfocito preB para alcanzar su maduración. La deficiencia de BTK genera un bloqueo en el desarrollo del linfocito B a nivel de la medula ósea lo que resulta en la ausencia de linfocitos B maduros en sangre periférica y tejido linfoide periférico, esto trae como consecuencia la incapacidad de producción de anti cuerpos de todos los isotipos, incluidos aquellos que se producen como respuesta a las vacunas. Los pacientes que sufren de agammaglobulinemia autosómica recesiva presentan un defecto más severo en la cascada de señalización del linfocito preB, a consecuencia del bloqueo total en la BTK⁴⁵.

Más de la mitad de los pacientes inician su sintomatología antes del primer año y son diagnosticados más del 90% antes de los 5 años. Menos del 10% de los pacientes tienen síntomas antes de los tres meses de vida debido a la inmunidad pasiva proveniente de la madre. Los pacientes con esta condición presentan otitis recurrente, sinusitis, neumonía y otras infecciones por gérmenes encapsulados (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *M. catarrhalis*, *N. meningitidis*) como: impétigo, abscesos, forúnculos, diarrea y meningitis⁴⁶.

5.6.7 Inmunodeficiencia común variable (CVID). La CVID es una deficiencia idiopática en la producción de anti cuerpos con una prevalencia estimada de 1:25.000. Se define como niveles de IgG por debajo de 2 desviaciones estándar (DS) para el valor referencia asociado a todos los siguientes: niveles disminuidos de IgM o IgA, infecciones recurrentes, respuesta inadecuada a los procesos de inmunización, edad menor a 2 años y exclusión de alguna otra causa de la hipogammaglobulinemia. Existen algunos pacientes que se presentan con una hipogammaglobulinemia idiopática pero que no cumple con todos los criterios, por lo cual se les considera que cursan con una posible CVID o con una enfermedad similar a la CVID.⁴⁷ Esta enfermedad es el resultado de la incapacidad de los linfocitos B para diferenciarse en células plasmáticas como consecuencia de alteraciones en CD19 y mutaciones en los genes encargados de la producción de IL-10, IL-2, IL-4, IL-5, e IL-13⁴⁸. Además, algunos defectos genéticos han sido

⁴⁵ DRIESSEN, G. *et al.* Primary antibody deficiencies. En: European Journal of Pediatric. Rottergam, The Netherlands. Vol. 170 (2011); p. 694-696

⁴⁶ MOISE, A *et al.* Primary immunodeficiencies of the B Lymphocyte. En: Journal of Medicine and Life. Bucharest, Romania. Vol. 3. No. 1 (2010); p. 60-61

⁴⁷ DRIESSEN, Op., cit. p.697

identificados no como causa directa de la enfermedad sino como factores predisponentes; estas alteraciones son: defectos en la activación de los linfocitos B por deficiencia de CD19 y CD81, defectos en la co estimulación del linfocito B por deficiencia de ICOS y defectos en las señales de supervivencia del linfocito B por deficiencia de BAFF-R⁴⁹.

La mayoría de los pacientes con CVID son diagnosticados en la juventud, pero en mas de la mitad de los casos los síntomas inician en la infancia, en algunos casos el diagnostico de CVID es precedido por deficiencia de IgA, de subclase de IgG o deficiencia de anticuerpos anti polisacáridos. Los síntomas presentes en la CVID son diversos, pero las infecciones recurrentes del tracto gastrointestinal y respiratorio está presente en más del 90% de los casos, algunos pacientes pueden cursar con enfermedades autoinmunes, especialmente citopenias autoinmunes, inflamación granulomatosa de los pulmones y tracto gastrointestinal, diarrea crónica y enfermedades malignas hematológicas⁵⁰.

5.6.8 Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia. La Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia (THI), debe ser considerada como diagnóstico diferencial en todo niño con hipogammaglobulinemia. La THI se define como niveles bajos de IgG (por debajo de 2DS para el valor referencia) con o sin niveles disminuidos de IgM o IgA sin otra causa aparente que pueda explicar la hipogammaglobulinemia. Los niños que padecen esta condición sufren de infecciones recurrentes especialmente del tracto respiratorio. Otras patologías que pueden presentarse son: sepsis, meningitis, varicela severa o prolongada, candidiasis oral y diarrea recurrente. En más de dos tercios de los casos los niveles de inmunoglobulina se normalizan a los 2 años de edad, pero en algunos niños esta condición puede persistir hasta los 5 años⁵¹.

5.6.9 Defecto específico de inmunoglobulina. La deficiencia selectiva de IgA, IgG2 y de anti cuerpos anti polisacáridos son las deficiencias específicas de inmunoglobulinas más comunes. Por sí solas son condiciones generalmente asintomáticas, pero cuando se presentan de manera simultánea, situación que es frecuente, genera una inmunodeficiencia con importancia clínica. La deficiencia de IgM se define como la presencia de niveles séricos de IgM por debajo de 2DS del

⁴⁸ MOISE, Op., cit. p.62

⁴⁹ DRIESSEN, Op., cit. p.697

⁵⁰ Ibid, p. 697-698

⁵¹ Ibid, p. 697-698

valor normal para la edad, se asocia a infección por *Pneumocystis jiroveci*, *Giardia*, *S. aureus*, especies de *Salmonella*, *N. meningitidis*, citomegalovirus y *Pseudomona aeruginosa*. Las infecciones desencadenadas son generalmente dermatitis, diarrea, meningitis, infecciones respiratorias, sepsis y en algunos casos muerte asociado a varicela zoster. Entre las deficiencias específicas de sub clases de inmunoglobulina G, la deficiencia de IgG2 es la mas relevante, esto debido a que los déficit de IgG1 desencadenan hipogammaglobulinemia, las deficiencias de IgG3 se acompañan generalmente de otras deficiencias y la deficiencia de IgG4, aunque frecuente, es generalmente asintomática. Estos pacientes igualmente tienen mayor susceptibilidad a infecciones oportunistas y recurrentes con un compromiso especial del tracto respiratorio y gastrointestinal⁵².

⁵² MOISE, Op., cit. p. 62

6. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	CATEGORÍAS / INDICADOR	NIVEL DE MEDICIÓN	ÍNDICE
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento que se le diagnostica el síndrome de infección recurrente anormal.	Número de meses	Razón	Porcentajes por grupos etáreos, mediana y media
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales.	Masculino/ Femenino	Nominal	Porcentaje de mujeres, porcentaje de hombres
Procedencia	Área de la cuál procede.	Urbana/ Rural	Nominal	Porcentaje de urbanos, porcentaje de rurales
Municipio	Porción de territorio sometido a la autoridad de un ayuntamiento.	Municipio de Colombia	Nominal	Porcentaje de pacientes por municipios
Estrato	Característica socioeconómica clasificada del lugar de vivienda.	1-2-3-4-5-6	Nominal	Porcentaje de pacientes que se encuentra en cada uno de los estratos
Características que orientaron la sospecha diagnóstica	Criterios para seleccionar aquellos pacientes cuyo comportamiento ante las infecciones sugiere una susceptibilidad anormal.	Dos o más episodios infecciosos moderados a severos, en los últimos 60 días. Tres o más episodios infecciosos en los últimos doce meses de etiología bacteriana o micótica. Antecedente de hospitalización por infecciones severas en los últimos doce meses. Identificación de un germen oportunista o inusual en la etiología de una entidad. Respuesta inadecuada al tratamiento antiinfeccioso de acuerdo con el diagnóstico clínico. Otros.	Nominal	Porcentajes de pacientes que presentaron cada uno de esos criterios y que fueron los que sugirieron sescptibilidad anormal

VARIABLE	DEFINICIÓN	CATEGORÍAS / INDICADOR	NIVEL DE MEDICIÓN	ÍNDICE	
Infecciones asociadas más frecuentes	Proceso patológico asociado a un microorganismo encontrado como antecedente en los pacientes con inmunodeficiencias primarias.	Meningitis, Sinusitis, Faringitis, Infecciones de la piel, Gastroenteritis, Endocarditis, Infecciones de vías urinarias, otras	Otitis, Mastoiditis, Neumonía, Infecciones de la piel, otras	Nominal	Porcentaje de pacientes que presentan cada una de esas infecciones durante el curso de su inmunodeficiencia primaria
Factores de riesgo	Características patológicas o no pueden conducir a un riesgo aumentado de presentar un inmunodeficiencia primaria.	Cualquier patología concomitante, antecedentes de pramturez, hereditarios de inmunodeficiencias primarias	de	Nominal	Porcentaje de pacientes que presentan 0, 1, 2,3 ó más farcteres de riesgo asociados a inmunodeficiencias primarias
Tipo de inmunodeficiencia primaria	Grupo dentro del cual se clasifica el tipo de inmunodeficiencia primaria que presenta el paciente.	Humoral, Celular, del Complemento, de la Fagocitosis	de la	Nominal	Porcentaje de pacientes que se encuentran en cada uno de los grupos
Inmunodeficiencia	Inmunodeficiencia primaria específica diagnosticada.	Inmunodeficiencia severa combinada grave, Síndrome de DiGeorge, ataxia-telangiectasia, Síndrome de Wiskott-Aldrick, Agamaglobulinemia, Déficit de IgA, Déficit específico de Ig, CVID, Hipogammablobulinemia transitoria de la infancia, Síndrome de hiper IgM, Déficit específico del complemento, Déficit de adhesión leucocitaria, Enfermedad granulomatosa crónica		Nominal	Porcentajes de pacientes que se encuentran en cada una de estas patologías

7. DISEÑO METODOLÓGICO

7.1 TIPO DE ESTUDIO

Debido a que este trabajo se desarrollará en torno a múltiples variables que ya han sido mencionadas en el apartado anterior, en un período determinado de tiempo (enero de 1997 a enero de 2013) y sin incluir un grupo control, además de que dichas variables que describirán al objeto central de estudio (Inmunodeficiencias Primarias-IDP) buscan también reflejar su distribución en relación a persona, lugar y tiempo, se considera como un estudio de tipo descriptivo.

Dentro de los diferentes diseños que hay en este tipo específico, este estudio es de corte transversal, ya que nos proporcionará información sobre la prevalencia de la enfermedad a estudio (IDP) y de las demás variables relacionadas con la misma. En general nos suministrará información relacionada con la frecuencia y características de la enfermedad en un intervalo de tiempo, es decir “una fotografía del comportamiento de la enfermedad sobre la población en un tiempo determinado”.

Finalmente teniendo en cuenta el tiempo en el cual se estudiará la enfermedad (Enero de 1997 a Enero de 2013), este estudio es: retrospectivo, descriptivo de corte transversal.

7.2 UBICACIÓN DEL ESTUDIO

Este estudio se desarrollará en los servicios de pediatría y consulta de infecciones recurrentes del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (HUHMP), ubicado en la calle 9 No. 15-25 de la ciudad de Neiva-Huila

7.3 POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO

La población para este estudio, son todos los pacientes que asistieron a la consulta de infección recurrente del Hospital Universitario de Neiva en el período comprendido entre enero de 1997 y enero de 2013. Además, debido a que se busca determinar el comportamiento de una enfermedad específica (IDP) en ese período de tiempo la muestra a estudiar serán todos los pacientes que han

consultado en ese intervalo de tiempo; la nuestra muestra será igual a la población. Las historias clínicas de cada uno de los pacientes serán las fuentes de información para la recolección de los datos correspondientes a cada una de las variables, siendo así la historia clínica nuestra unidad de muestreo.

7.4 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

Teniendo en cuenta que la información que será recolectada proviene de registros existentes consignados en las historias clínicas, los datos obtenidos se clasifican como datos preexistentes. En base a lo anterior, la técnica de recolección que mejor se ajusta a este tipo de datos y por ende será utilizada en este estudio es la revisión documental.

La recolección de datos se realiza a partir de un instrumento de medición que será descrito en la siguiente sección. Dicha recolección iniciará una vez se cuente con la aprobación por parte del comité de ética del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo y se llevará a cabo en el servicio de infectología pediátrica del mismo lugar donde están archivadas las historias clínicas para este estudio. El total de historias clínicas disponibles se repartirá entre los tres investigadores de tal manera que cada uno revisará el mismo número de historias, dichas revisiones se realizarán mínimo dos veces a la semana o más dependiendo de la disponibilidad de tiempo.

7.5 INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Se le aplicará una encuesta diseñada por los investigadores a cada una de las historias involucradas en el estudio.

El instrumento se realizó de forma cuidadosa, teniendo en cuenta que las características allí consignadas puedan satisfacer los objetivos planteados en el estudio.

El instrumento se dividió en 6 partes: A. Datos generales. B. Característica sociodemográficas. C. Posibles factores de riesgo para tener un IDP. D. Características que orientaron el diagnóstico de IDP. E. Infecciones asociadas antes del momento del diagnóstico. F. Inmunodeficiencia primaria. (Ver Anexo A).

Los signos consignados en la parte D de la encuesta, se obtuvieron después de revisar la literatura y encontrar que esos son los signos de alarma que deben alertar al clínico sobre una posible IDP.

Igualmente las infecciones puesta como opción cerrada en la parte E, fueron las que se encontraron como más prevalentes en estos paciente, sin embargo, también se dejó la opción de poner de forma abierta otra infección, que no esté allí consignada.

Tabla 7. Clasificación de preguntas del instrumento de investigación

Número de Pregunta	Naturaleza de las Preguntas	Grado de Libertad
1	Preguntas de identificación (número de formulario asignado por investigador)	
2	Pregunta de información (fecha en la cual se llena la encuesta)	
3	Pregunta de identificación (Número de historia clínica asignada por el Hospital Universitario de Neiva)	
4	Sobre hechos	Alternativa abierta
5	Sobre hechos	Alternativa fija de respuesta
6	Sobre hechos	Alternativa fija de respuesta
7	Sobre hechos	Alternativa abierta
8	Sobre hechos	Alternativa abierta
9	Sobre hechos	Alternativa fija de respuesta/ Alternativa abierta
10	Sobre hechos	Alternativa fija de respuesta
11	Sobre hechos	Alternativa fija de respuesta
12	Sobre hechos	Alternativa fija de respuesta/ Alternativa abierta
12	Sobre hechos	Alternativa fija de respuesta
14	Sobre hechos	Alternativa fija de respuesta/ Alternativa abierta
15	Sobre hechos	Alternativa fija de respuesta

7.6 PRUEBA PILOTO

Debido a que la muestra de este estudio es igual a la población, no se puede realizar una prueba piloto con historias clínicas, ya que esto conllevaría a usar información que posteriormente no se podría usar en la investigación. Es por esto que en dicho estudio, esta prueba se reemplazó por la opinión de dos expertos en el tema de investigación, que fueron los encargados de dar el visto bueno al instrumento de medición. Las sugerencias aportadas por los mismos fueron la inclusión del diagnóstico de inmunodeficiencias específica para anticuerpos de neumococo, las demás variables del instrumento fueron consideradas adecuadas y no se realizaron modificaciones.

7.7 CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN

Para la codificación de los datos se asignará a cada tipo de respuesta del instrumento de medición un código numérico con el objetivo de facilitar su agrupación a la hora de hacer la tabulación y el análisis estadístico; en el caso de las preguntas abiertas se tomarán las respuestas obtenidas y se organizarán los datos en grupos, asignando a cada uno de ellos un código numérico. Para la tabulación se agruparán los datos en tablas de frecuencia simples y cruzadas, calculando las medidas de tendencia central y medidas de dispersión.

Tabla 8. Codificación de Datos

CODIFICACIÓN DE DATOS		
Pregunta	Respuestas	Cód.
Sexo	Femenino	1
	Masculino	2
Procedencia	Rural	1
	Urbana	2
Estrato socioeconómico	0	0
	1	1
	2	2
	3	3
	4	4
	5	5
	6	6
Presenta alguna patología concomitante (no infecciosa)	Si	1
	No	2

Tabla 8. (Continuación)

Pregunta	Respuestas	Cód.
Antecedente del embarazo	Pretérmino	1
	A término	2
	Postérmino	3
Desprendimiento del cordón umbilical	< 7 días	1
	> 7 días	2
Vacunas	Completas para la edad	1
	Incompletas para la edad	2
¿Cuáles vacunas?		
BGC Antituberculosa	Sí	1
	No	2
Antipolio	Sí	1
	No	2
Pentavalente	Sí	1
	No	2
Difteria, tosferina y tetanos (DPT)	Sí	1
	No	2
Haemophilus influenzae tipo b	Sí	1
	No	2
Antihepatitis B	Sí	1
	No	2
Antirotavirus	Sí	1
	No	2
Neumococo	Sí	1
	No	2
Triple viral	Sí	1
	No	2
Fiebre Amarilla	Sí	1
	No	2
Influenza	Sí	1
	No	2
VPH	Sí	1
	No	2
¿Cuál de los siguientes signos de alarma presentó el paciente al momento del diagnóstico de la IDP?		
Ocho o más episodios de otitis en el último año	Sí	1
	No	2

Tabla 8. (Continuación)

Pregunta	Respuestas	Cód.
Dos o más episodios de sinusitis severa en el último años	Sí	1
	No	2
Necesidad de antibiótico por dos o más meses con poco efecto terapéutico	Sí	1
	No	2
Dos o más episodios de neumonía en el último año	Sí	1
	No	2
Falla del medro	Sí	1
	No	2
Abscesos cutáneos profundos o abscesos internos recurrentes	Sí	1
	No	2
Candidiasis oral o cutánea persistente después del año	Sí	1
	No	2
Necesidad de antibioticoterapia intravenosa	Sí	1
	No	2
Historia de dos o más episodios de infección severa	Sí	1
	No	2
Historia familiar de inmunodeficiencias primarias:	Sí	1
	No	2
¿Cuál de las siguientes IDP primarias tiene el paciente?	Déficit de adhesión leucocitaria	1
	Enfermedad granulomatosa crónica	2
	Déficit específicos del complemento	3
	Déficit transitorio de inmunoglobulina	4
	Inmunodeficiencia severa combinada grave	5
	Síndrome de Wiskot Aldrich	6
	Síndrome de DiGeorge	7
	Ataxia- telangiectasia	8
	Síndrome de hiper IgM	9
	Agamaglobulinemia	10
	Déficit de IgA	11
	Déficit específico de anticuerpos para neumococo	12
	Déficit específico de anticuerpos diferentes a neumococo	13
	Inmunodeficiencia común variable	14
	Compromiso de células T	15

7.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Según el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 el presente estudio se clasifica como una investigación sin riesgo ya que como se ha mencionado anteriormente es de tipo retrospectivo en la que no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio.

Se usó un pseudónimo (numero) para la identificación de cada participante en el instrumento de medición, tratando así se preservar al máximo el anonimato de los pacientes involucrados.

Las historias clínicas fueron revisadas solo por los investigadores y la información obtenida de ellas fue utilizada solo para fines del estudio, preservando siempre la identidad de los pacientes.

El presente estudio pasó por revisión por parte del comité de ética del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, el cual dio su aprobación para el desarrollo del mismo según consta en el acta de aprobación No 001-002 del 21 de enero de 2014.

7.9 PLAN DE ANÁLISIS

El presente estudio se analizó utilizando el programa Epi Info 7, determinando las variables de tendencia central y calculando las relaciones de causalidad en aquellas variables que pudieron ser relacionadas.

8. RESULTADOS

Se revisaron un total de 213 historias que asistieron al programa de infección recurrente del hospital universitario de Neiva en el periodo de tiempo comprendido por el estudio, de esas, 92 tenían diagnóstico de inmunodeficiencia primaria y a su vez, 57 cumplían con los criterios de inclusión.

La inmunodeficiencia primaria más común encontrada fue el déficit de IgG, con una frecuencia de 25 casos (43,86%), seguida del déficit de IgA con 5 casos (8,77%) y de enfermedad granulomatosa crónica con 4 casos (7,01%). Se encontraron 3 (5,26%) inmunodeficiencias comunes variables. También, se encontraron 8 casos (14,03%) de pacientes con inmunodeficiencia primaria no especificada (Tabla 9).

Tabla 9. Tipo de inmunodeficiencia diagnosticada en los pacientes del servicio de infección recurrente del HUN

IDP	Frecuencia	Porcentaje
Déficit de IgA	5	8,77%
Déficit de IgG	25	43,86%
Déficit específicos de anticuerpos diferentes de neumococo	2	3,51%
Déficit específicos de anticuerpos para neumococo	2	3,51%
Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia	2	3,51%
Enfermedad granulomatosa crónica	4	7,01%
Hipogammaglobulinemia	1	1,75%
IDP no especificada	8	14,03%
Inmunodeficiencia común variable	3	5,26%
Inmunodeficiencia severa combinada grave	1	1,75%
Síndrome de DiGeorge	2	3,51%
Síndrome de hiper IgE	1	1,75%
Síndrome de hiper IgM	1	1,75%
Total	57	100,00%

En cuanto a la edad de diagnóstico de la IDP, se encontró que de las 57 historias incluidas, 55 tenían el dato de la edad. La mayor parte de pacientes (43,6%) fueron diagnosticados entre el año y los 23 meses de edad, en lo que influyó la

moda (12 meses). El segundo grupo etario en frecuencia de diagnóstico de la inmunodeficiencia primaria fueron los lactantes menores, con un total de 14 (25,45%) pacientes. La edad media de diagnóstico de la IDP fue 22,2 meses y la mediana fue 15 meses.

Tabla 10. Edad de diagnóstico de la inmunodeficiencia primaria

Edad	fi	Porcentaje
Neonato (hasta 1 mes de vida)	0	0
Lactante menor [1-12 meses)	14	25,45
Lactante mayor [1-2 años)	24	43,63
Preescolar [2-5 años)	15	27,27
Escolar [5-10años)	1	1,81
Adolescente [10-18 años)	1	1,81
Total	55	100%

Al correlacionar la edad de diagnóstico de la IDP con el tipo de IDP diagnosticada (Tabla 12) se encontró que 13 (52%) de los 25 pacientes diagnosticados con déficit de IgG fueron diagnosticados entre los 12 y los 23 meses. 2 de los 3 pacientes con inmunodeficiencia común variable se diagnosticaron entre los 2 y los 5 años y el otro caso se diagnosticó entre el año y los dos años. Sólo un paciente fue diagnosticado después de los 10 años, y este diagnóstico fue síndrome de hiper IgM. No hubo ningún paciente diagnosticado en la etapa neonatal (primer mes de vida).

La distribución por sexo de las historias revisadas fue 39 (68,42%) para hombres y 18 (31,58%) para mujeres (Tabla 11).

Tabla 11. Distribución por sexo de los pacientes con diagnóstico de IDP del servicio de infección recurrente del HUN

Procedencia	Frecuencia	Porcentaje
No hay dato	15	26,32%
Urbana	42	73,68%
Total	57	100,00%

Tabla 12. Edad de diagnóstico de la IDP

Edad	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Neonato	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lactante menor	2	3	0	0	2	1	0	4	0	0	2	0	0
Lactante mayor	3	13	1	2	0	1	0	1	1	1	0	1	0
Preescolar	0	9	0	0	0	0	0	4	2	0	0	0	0
Escolar	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Adolescente	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
TOTAL	5	25	1	2	2	2	1	9	3	1	2	1	1
1: Déficit de IgA, 2: Déficit de IgG, 3: Déficit específicos de Ac diferentes de neumococo, 4: Déficit específicos de Ac para neumococo, 5: Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia 6. Enfermedad granulomatosa crónica, 7: Hipogammaglobulinemia, 8: IDP no especificada, 9: Inmunodeficiencia común variable, 10: Inmunodeficiencia severa combinada grave, 11: Síndrome de DiGeorge, 12 Síndrome de hiper IgE, 13: Síndrome de hiper IgM													

El 73,68% del total de historias revisadas indicaban que la procedencia del paciente era urbana (Tabla 13); no se encontró ningún paciente con procedencia rural, sin embargo, este dato no puede ser analizado de forma adecuada, pues el 26,32% de las historias no tenían información sobre la procedencia. Esto invalida los resultados.

Es importante resaltar, que el 100% (n=2) de los pacientes con síndrome de DiGeorge tenían procedencia urbana, al igual que los pacientes diagnosticados con inmunodeficiencia común variable (n=3).

Tabla 13. Relación procedencia e inmunodeficiencia primaria diagnosticada

Inmunodeficiencia primaria diagnosticada	Procedencia		
	No hay dato	Urbana	Total
Déficit de IgA		1	4
Déficit de IgG		6	19
Déficit específicos de anticuerpos diferentes de neumococo		1	1
Déficit específicos de anticuerpos para neumococo		1	1

Tabla 13 (Continuación)

Inmunodeficiencia primaria diagnosticada	Procedencia		
	No hay dato	Urbana	Total
Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia	1	1	2
Enfermedad granulomatosa crónica	1	3	4
Hipogammaglobulinemia	0	1	1
IDP no especificada	3	5	8
Inmunodeficiencia común variable	0	3	3
Inmunodeficiencia severa combinada grave	0	1	1
Síndrome de DiGeorge	0	2	2
Síndrome de hiper IgE	0	1	1
Síndrome de hiper IgM	1	0	1
TOTAL	15	42	57

Se encontró que la moda para el municipio de procedencia de los pacientes fue Neiva, con una frecuencia de 30 (52,63%); sin embargo, en 16 (28,07%) historias no se encontró información sobre el municipio de procedencia de los pacientes. En 4 (7,02%) pacientes se encontró procedencia de Aipe. Se observaron otros municipios de procedencia, pero cada uno con frecuencia de sólo un paciente (Tabla 14 y Gráfica 1).

Tabla 14. Municipio de procedencia

Municipio de procedencia	Frecuencia	Porcentaje
Aipe	4	7,02%
Campoalegre	1	1,75%
Coyaima	1	1,75%
Ibagué	1	1,75%
Natagaima	1	1,75%
Neiva	30	52,63%
No hay dato	16	28,07%
Ortega	1	1,75%
Palermo	1	1,75%
Pitalito	1	1,75%
Total	57	100,00%

Del total de historias revisadas, 36 (63,16%) presentaban una patología no infecciosa concomitante a la IDP, mientras que 21 historias (36,84%) no referían tener una patología de este tipo (Tabla 15).

Gráfica 1. Municipio de procedencia

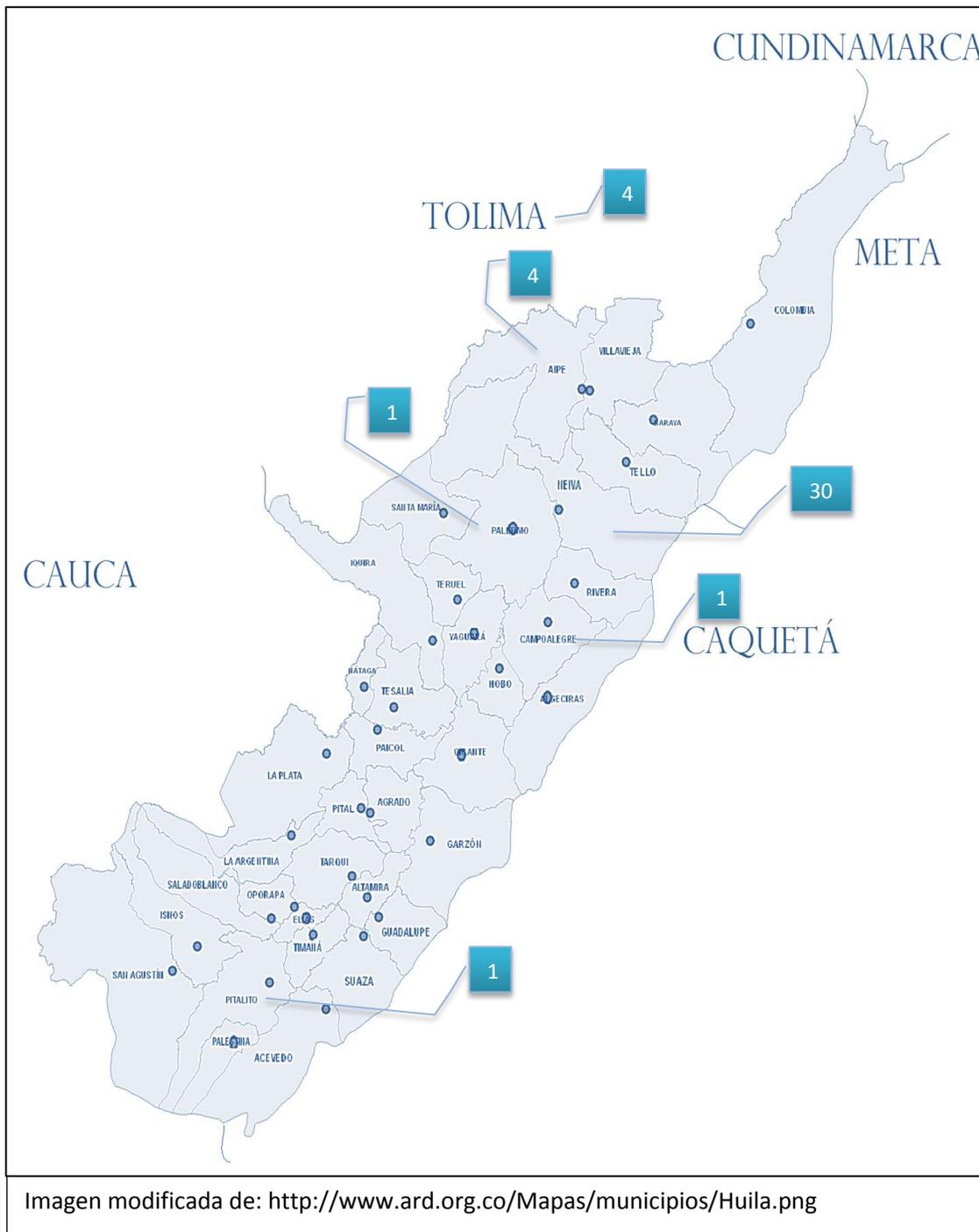


Imagen modificada de: <http://www.ard.org.co/Mapas/municipios/Huila.png>

Tabla 15. Presencia de patología no infecciosa concomitante

Presenta algún patología concomitante no infecciosa	Frecuencia	Porcentaje
No	21	36,84%
Si	36	63,16%
Total	57	100,00%

20 pacientes (35,08%) tenían como patología no infecciosa concomitante retraso del desarrollo, siendo ésta la moda. El síndrome del niño hipotónico se encontró como la segunda patología concomitante no infecciosa más frecuente, con un 12,2% (Fi=7). Se encontraron 5 historias (8,77%) con desnutrición como patología concomitante no infecciosa. En 4 historias (7,01%) se encontró reflujo gastroesofágico. El síndrome de Down tuvo una frecuencia de 3 (5,02%) (Tabla 16).

Tabla 16. Tipo de patología no infecciosa concomitante

Patología no infecciosa concomitante	Frecuencia	Porcentaje
Alergia a proteína de leche de vaca	1	1,75438596
Anemia	2	3,50877193
Asma	1	1,75438596
Atopia	1	1,75438596
Cardiopatía congénita no especificada	1	1,75438596
Dermatitis	1	1,75438596
Desnutrición	5	8,77192982
Enfermedad cerebro vascular	1	1,75438596
Epilepsia focal sintomática	2	3,50877193
Fibroelastosis endocárdica restrictiva	1	1,75438596
Hipoacusia	1	1,75438596
Hipotiroidismo	2	3,50877193
Insuficiencia renal aguda	1	1,75438596
Leucomalacia periventricular	1	1,75438596
Retraso del desarrollo	20	35,0877193
Retraso en el desarrollo del lenguaje	1	1,75438596
Reflujo gastroesofágico	4	7,01754386
Síndrome de Down	3	5,26315789

Tabla 16. (Continuación)

Patología no infecciosa concomitante	Frecuencia	Porcentaje
Síndrome de niño hipotónico	7	12,2807018
Trastorno del comportamiento	1	1,75438596
TOTAL	57	100

En el 57,89% (Fi=33) de los pacientes se encontró que su gestación fue a término, mientras que en el 21,05% (Fi=12) se encontró que fue pretérmino. En 12 historias no se encontró el dato.

Tabla 17. Antecedente del embarazo

Antecedente del embarazo	Frecuencia	Porcentaje
A término	33	57,89%
No hay información	12	21,05%
Pretérmino	12	21,05%
Total	57	100,00%

Tabla 18. Relación antecedente del embarazo con IDP diagnosticada

¿Cuál de las siguientes IDP tiene el paciente?	Antecedente del embarazo			Total
	A término	No hay información	Pretérmino	
Déficit de IgA	1	1	3	5
Déficit de IgG	14	6	5	25
Déficit específicos de anticuerpos diferentes de neumococo	0	1	1	2
Déficit específicos de anticuerpos para neumococo	1	0	1	2
Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia	1	1	0	2
Enfermedad granulomatosa crónica	4	0	0	4
Hipogammaglobulinemia	1	0	0	1
IDP no especificada	5	2	1	8
Inmunodeficiencia común variable	2	1	0	3
Inmunodeficiencia severa combinada grave	0	0	1	1

Tabla 18. (Continuación)

¿Cuál de las siguientes IDP tiene el paciente?	Antecedente del embarazo			Total
	A termino	No hay información	Pretérmino	
Síndrome de DiGeorge	2	0	0	2
Síndrome de hiper IgE	1	0	0	1
Síndrome de hiper IgM	0	0	1	1
TOTAL	32	12	13	57

Al correlacionar el antecedente del embarazo con la IDP diagnóstica (Tabla 18), se encontró que 3 de los 5 pacientes con diagnóstico de déficit de IgA eran pretérmino, de los otros dos, en uno no había dato y el otro se encontró que fue a término. 5 de las 25 historias con déficit de IgG fueron pretérmino, 14 fueron a término y en 6 historias no se encontró información sobre esto. El 100% (n=4) de los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica fueron a término.

En la mayoría de historias revisadas no se encontró información sobre el desprendimiento del cordón umbilical (24 historias, lo que corresponde al 42,11% del total de las historias). De Las 33 historias con información sobre el desprendimiento del cordón umbilical, 23 (40,35% del total de las historias) se dieron después del séptimo día de nacimiento y 10 (17,54% del total de las historias) se dieron dentro de los 7 días siguientes al nacimiento.

Tabla 19. Desprendimiento del cordón umbilical

Desprendimiento del cordón umbilical	Frecuencia	Porcentaje
<7 días	10	17,54%
>7 días	23	40,35%
No hay información	24	42,11%
Total	57	100,00%

Dado la gran cantidad de historias sin dato sobre el desprendimiento del cordón, es difícil analizar este dato. Sin embargo, es importante resaltar que el 100% (n=4) de los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica tuvieron caída del cordón umbilical después de los 7 días de nacimiento (Tabla 21).

Tabla 20. Relación desprendimiento del cordón umbilical con IDP diagnosticada

¿Cuál de las siguientes IDP tiene el paciente?	Desprendimiento del cordón umbilical			Total
	<7 días	>7 días	No hay información	
Déficit de IgA	1	2	2	5
Déficit de IgG	5	10	10	25
Déficit específicos de anticuerpos diferentes de neumococo	0	1	1	2
Déficit específicos de anticuerpos para neumococo	0	0	2	2
Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia	0	1	1	2
Enfermedad granulomatosa crónica	0	4	0	4
Hipogammaglobulinemia	0	0	1	1
IDP no especificada	2	3	3	8
Inmunodeficiencia común variable	1	1	1	3
Inmunodeficiencia severa combinada grave	0	0	1	1
Síndrome de DiGeorge	1	0	1	2
Síndrome de hiper IgE	0	1	0	1
Síndrome de hiper IgM	0	0	1	1
TOTAL	10	23	24	57

56,14% de las historias revisadas tenían las vacunas completas para la edad según el plan ampliado de inmunización colombiano; 21,95% referían tener las vacunas incompletas para la edad del paciente, y en 22,8% no se encontró información sobre este dato(Gráfica 2).

La neumonía fue la infección asociada más común (Tabla 21), con una frecuencia de 44 (26,99% de todas las infecciones asociadas al momento del diagnóstico); en segundo lugar se encontró la gastroenteritis con una frecuencia de 37 (22,6%); seguido se evidenció la otitis con 27 casos (16,5%) y la infección de vías urinarias con 19 casos (11,6%). Las infecciones de la piel tuvieron una frecuencia de 9 casos (5,52%) y la sinusitis de 5 casos (3,06%).

Gráfica 2. Vacunas

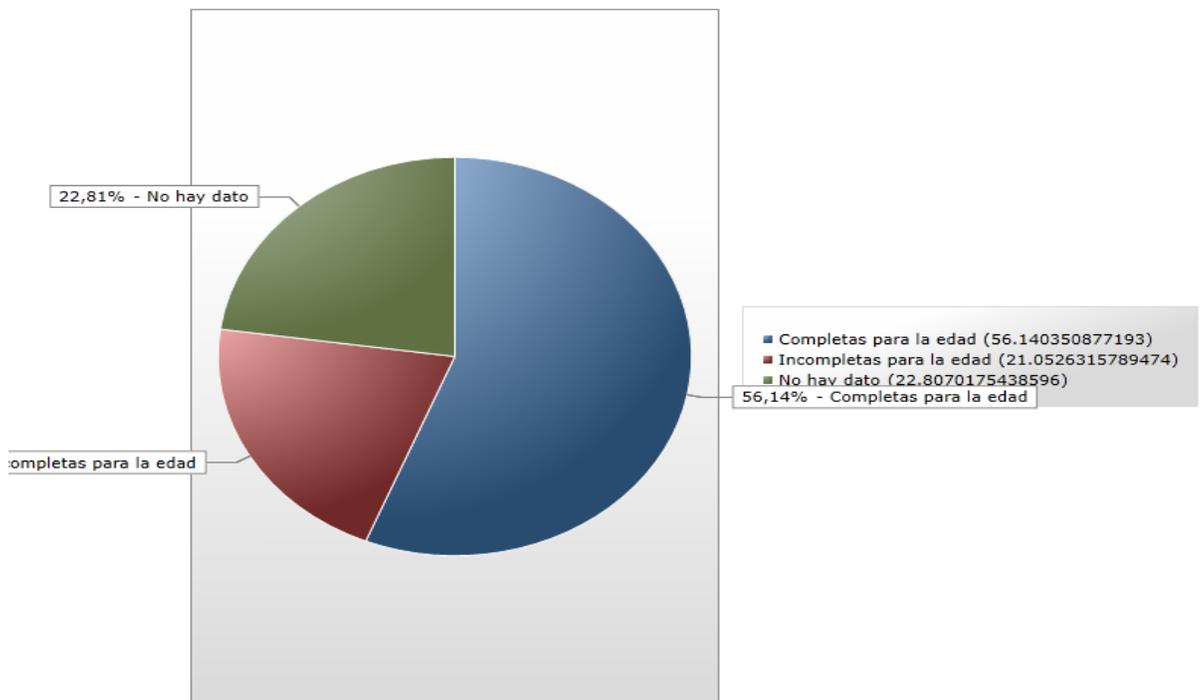


Tabla 21. Infecciones asociadas

Infección	Frecuencia	Porcentaje
Bacteremia sintomática	1	0,61
Candidiasis	1	0,61
Endocarditis	3	1,84
Fiebre de origen desconocido	1	0,61
Gastroenteritis	37	22,69
Infecciones de la piel	9	5,52
Infección de vías urinarias	19	11,65
Mastoiditis	2	1,22
Meningitis	7	4,29
Miocarditis	1	0,61
Neumonía	44	26,99
Otitis	27	16,56
Pericarditis	1	0,61
Síndrome Broncoobstructivo recurrente	1	0,61

Tabla 21. (Continuación)

Infección	Frecuencia	Porcentaje
Sinusitis	5	3,06
Síndrome febril recurrente	3	1,84
Toxoplasmosis cerebral	1	0,61
TOTAL	163	100

Las características que orientaron el diagnóstico tuvieron un total de datos de 117 (Tabla 23), puesto que en un mismo paciente más de una característica puede haber orientado el diagnóstico de la IDP. La característica que más orientó el diagnóstico de una IDP fue la necesidad de usar antibiótico intravenoso, con una frecuencia de 38 casos (32,4%), seguida por la falla del Medro con 25 casos (21,36%) y la historia de dos o más episodios de infección severa con 22 casos (18,80%). La característica dos o más episodios de neumonía en el último año, tuvo una frecuencia de 12 casos (10,25%). Los abscesos cutáneos profundos o internos recurrentes tuvieron una frecuencia de 6 casos (5,12%). Las demás características tuvieron frecuencias menores.

Tabla 22. Características que orientaron al diagnóstico

Características que orientaron al diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
Ocho o más episodios de otitis en el último año	2	1,70
Dos o más episodios de sinusitis severa en el último año	1	0,85
Necesidad de antibiótico por dos o más meses con poco efecto terapéutico	2	1,70
Dos o más episodios de neumonía en el último año	12	10,25
Falla del medro	25	21,36
Abscesos cutáneos profundos o abscesos internos recurrentes	6	5,12
Candidiasis oral o cutánea persistente después del año	3	2,56
Necesidad de antibioticoterapia intravenosa	38	32,47
Historia de dos o más episodios de infección severa	22	18,80
Historia familiar de inmunodeficiencias primarias	1	0,85
Ninguno	5	4,27
Total	117	100

9. DISCUSIÓN

Lo reportado en la literatura mundial, muestra que las deficiencias de anticuerpos son las inmunodeficiencias primarias más comunes^{53,54}, elemento que se evidenció en nuestro estudio. También, dentro de las deficiencias de anticuerpos, nuestro estudio mostró que el déficit de IgG fue la inmunodeficiencia primaria más común, elemento que no concuerda con lo reportado en la literatura, que indica que la deficiencia de IgA es el déficit específico de anticuerpos más común, lo anterior es explicado, porque gran parte de las personas con déficit de IgA pueden estar asintomáticas y no consultar⁵⁵, elemento que redundaría en un subdiagnóstico de esta patología; ⁵⁶; de hecho estudios han demostrado que pacientes con déficit de IgA sintomáticos presentan un déficit de subclase IgG asociado⁵⁷. Por el contrario el paciente con déficit de IgG puede estar muy sintomático, lo que lo motiva a consultar. Llama la atención que a pesar de que sólo se incluyeron en el estudio 47 pacientes, se encontraron 2 (3,51%) con síndrome de DiGeorge, siendo esta una entidad no muy frecuente.

La enfermedad granulomatosa crónica se presentó en nuestro estudio con una frecuencia de 7,014%, siendo así la tercera IDP más común (excluyendo los pacientes que quedaron con diagnóstico de IDP no especificada); lo que también concuerda con otros estudios, que han reflejado que los defectos de la fagocitosis son una de las principales etiologías de IDP⁵⁸.

El 14,035% de los pacientes quedaron con diagnóstico de IDP no especificada, hecho que podría reflejar la falta de continuidad en la atención, que no permitió un diagnóstico más certero, o a un cambio en la entidad prestadora de servicios de salud por parte del paciente.

⁵³ DE VRIES, Esther y col. Primary immunodeficiencies in children: a diagnostic challenge. En: Eur J Pediatr. (2011) 170 p.169–177

⁵⁴ DRIESSEN, Gertjan y col. Primary antibody deficiencies. En: Eur J Pediatr (2011) 170 p.693–702

⁵⁵ DRIESSEN Op., cit. p. 698

⁵⁶ REZAEI, Iran y col. Family Study of Pediatric Patients with Primary Antibody Deficiencie. En: J Allergy Asthma Immunol, Iran. Vol. 14, No 4 (2013)

⁵⁷ DE GARCÍA, Javier y col. Estudio de las subclases de la IgG en pacientes con déficit de IgA sintomáticos. En: Med Clin (Barc) 1995; 104: p. 728-731

⁵⁸ DE VRIES Op., cit. p. 171

Para este estudio la edad de diagnóstico de la IDP que mostró una mayor frecuencia fue entre el año y los 23 meses, lo que refleja que las IDP son patologías que se diagnostican de forma temprana en la vida; lo anterior puede estar explicado por la amplia gama de manifestaciones que ellas abarcan y la gravedad que conllevan.

Que en nuestro estudio haya habido un porcentaje mayor de hombres que de mujeres, podría ser explicado en parte, a que algunas causas de IDP son entidades ligadas al cromosoma X (como la enfermedad granulomatosa crónica⁵⁹). Si bien no se encontró ningún paciente procedente del área urbana, este dato se ve falseado por la gran frecuencia de historias sin información sobre la procedencia del paciente.

En cuando al desprendimiento del cordón es importante anotar que el 100% de los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica, presentaron caída del cordón después de los 7 días de nacido.

En la mayoría de los pacientes del estudio se encontró una patología concomitante no infecciosa (36 pacientes; 63,16%), relacionadas principalmente con alteraciones del desarrollo, que probablemente son secundarias a las infecciones prolongadas o severas que presentan estos pacientes, lo que conlleva a múltiples hospitalizaciones y por lo tanto a dificultades para conseguir un desarrollo normal sin un adecuado manejo interdisciplinario (pediatría, inmunología, nutrición, trabajo social, etc.), necesario para el soporte adecuado a la familia que les permitan no solo el seguimiento de la patología sino la prevención de las posibles secuelas⁶⁰. En menor medida se encontró asociada una enfermedad alérgica, la cual puede relacionarse con un fenotipo clínico asociado a la inmunodeficiencia primaria⁶¹. Así mismo, la gran variedad de patologías encontradas deben poner en alerta al personal de salud, pues pueden enmascarar los signos de alarma que se encuentran presentes en los pacientes con IDP, al confundirse como entidades secundarias⁶².

⁵⁹ HOLLAND, Steven M. Chronic Granulomatous Disease. En: Hematol Oncol Clin North Am. Volumen 27, No 1; (2013 February) P. 89-99

⁶⁰ DÍAZ, Op., cit. p. 255

⁶¹ LEQUERICA, Op., cit. p. 74

⁶² SHEREEN, Op., cit. p. 88

Las IDP son un grupo de patologías que se consideran como la principal etiología del síndrome de infección recurrente anormal⁶³, es por esto que es fundamental tener en cuenta los signos de alarma que alertan sobre esta entidad⁶⁴. Lo anterior se ve reflejado en los resultados de nuestro estudio donde la necesidad de antibioticoterapia intravenosa, la falla del medro, la historia de dos o más episodios de infección severa y dos o más episodios de neumonía en el último año fueron los signos de alarma que más frecuentemente se encontraron. Estos hallazgos son consecuencia del comportamiento de las IDP, destacando que no solamente se presentarán inicialmente como infecciones recurrentes sino que también generan en quien las padece un compromiso generalizado de su desarrollo resultando en una falla del medro; además este último signo debe alertar sobre la posibilidad de una deficiencia de IgG esto debido a la asociación que en este estudio se encontró (OR:3,5 IC95%=1,35;9,17 p<0,05). También, es fundamental resaltar que el hallazgo de cualquiera de estos signos de alarma, debe hacer pensar en la posibilidad de cursar con alguna de las diferentes IDP y será necesario realizar los estudios correspondientes para confirmarla o descartarla⁶⁵.

Finalmente todas las inmunodeficiencias van a generar en quien las padece el desarrollo de infecciones a diferentes niveles⁶⁶; en este estudio las infecciones que con más frecuencia se encontraron fueron neumonía, gastroenteritis, otitis e infección de vías urinarias (IVU); lo que es el reflejo de la imposibilidad del individuo de elaborar una respuesta inmune adecuada para evitar las mismas. Además, las infecciones de vías urinarias en un paciente que curse con una historia compatible de una IDP debe hacer sospechar al personal de salud la posibilidad de un déficit de IgG debido a la asociación que en este estudio se encontró (OR:3,75 IC95%=1,42;9,93 P<0,05).

⁶³ BONILLA FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. En: Annals of allergy, asthma & immunology. Volumen 94 (2005) P: s1-s63.

⁶⁴ GLOCKER E, Ehl S, Grimbacher B. Common variable immunodeficiency in children. En: Curr Opin Pediatr. Volumen 19 (2007) P 685–692.

⁶⁵ MARÓDI L, Casanova JL. Primary immunodeficiency diseases: En: the J Project. Lancet. Volumen 373 (2009); P: 2179 - 2181

⁶⁶ CASANOVA JL, Abel L. Primary Immunodeficiencies: A Field in Its Infancy. En: Science. Volumen 317 (2007): P: 617-619

10. CLONCLUSIONES

La inmunodeficiencia primaria diagnosticada con más frecuencia en el servicio de infección recurrente del Hospital Universitario de Neiva en el periodo comprendido del estudio fue la deficiencia de anticuerpos, y dentro de este gran grupo el déficit de IgG; asociado a esto, entre los signos de alarma que alertan sobre la presencia de estas patologías, los que más comúnmente se hallaron fueron antecedente de dos o más episodios de infección severa, necesidad de antibioticoterapia intravenosa, falla del medro y dos o más episodios de neumonía en el último año; igualmente se encontraron como infecciones asociadas más frecuentes la neumonía, la gastroenteritis, la infección de vías urinarias y la otitis. Además de lo anterior, las IDP se configuraron como un espectro de enfermedades que se asocian no solamente a patologías de origen infeccioso, sino que con ellas se pueden encontrar de manera concomitante, por ejemplo, alteraciones en el desarrollo y enfermedades con componente alérgico.

Como conclusión final, este estudio, debe servir para repercutir en el pensamiento del profesional de la salud, principalmente en aquellos que atienden pacientes pediátricos; pues ante la presencia de cualquiera de las patologías o signos de alarma descritos, estos los deben llevar a pensar en la posibilidad de estar frente a una IDP, para así poder realizar un enfoque adecuado para descartar o comprobar la misma.

RECOMENDACIONES

Tener un alto índice de sospecha para las IDP, especialmente en los pacientes pediátricos que tienen síndrome de infección recurrente anormal, para realizar un amplio abordaje que permita determinar con claridad cuál tipo de patología tiene el paciente e instaurar un tratamiento óptimo, que redunde en el mejoramiento de la calidad de vida y en el mantenimiento de una estado de salud óptimo.

Que el profesional de la salud, vea a las personas con síndrome de infección recurrente anormal, como un grupo especial de pacientes, que requieren más que el tratamiento del curso de sus enfermedades infecciosas.

Instaurar un tratamiento multidisciplinar en los pacientes diagnosticados con IDP, que incluya diferentes profesiones de la salud (pediatras, infectólogos, inmunólogos, enfermeras, psicólogos, etc.), en busca de un manejo integral de estos pacientes que repercuta de forma positiva en el entendimiento de la patología por parte del paciente y su familia.

Incentivar a los profesionales de la salud para la investigación en áreas de incertidumbre del síndrome de infección recurrente anormal y las inmunodeficiencias primarias, para poder mejorar el entendimiento y comportamiento de estas condiciones clínicas, y poder diagnosticarlas de una forma más oportuna y clara, e instaurar tratamientos más tempranos y efectivos.

BIBLIOGRAFÍA

ABBAS, Abull *et al.* Inmunología celular y molecular. 6 ed. Madrid: El Sevier, 2008
BONILLA FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK,Chinen J, Frank MMet al. Practice parameter for

BONILLA FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK,Chinen J, Frank MMet al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency.En: Annals of allergy, asthma & immunology.Volumen 94 (2005) P: s1-s63.

CASANOVA JL, Abel L. Primary Immunodeficiencies: A Field in Its Infancy. En: Science. Voluemn 317 (2007): P: 617-619

DE GARCÍA, Javier y col. Estudio de las subclases de la IgG en pacientes con déficit de IgA sintomáticos. En: Med Clin (Barc) 1995; 104: p. 728-731

DE VRIES, Esther y col. Primary immunodeficiencies in children: a diagnostic challenge. En: Eur J Pediatr. (2011) 170 p.169–177

DRIESSEN, G. *et al.* Primary antibody deficiencies. En: European Journal of Pediatric. Rottergam, The Netherlands. Vol 170 (2011); p694-696

ERRANTE, Paolo *et al.* Advances in primary immunodeficiency diseases in Latin America: epidemiology, research, and perspectives. En: Annals of the New York Academy of Sciences. Sao Paulo Vol 1250 (2012); p 62

FLEISHR, Thomas A. Back to Basics: Primary Immune Deficiencies: Windows into the Immune System. En: Pediatrics in Review. 27;363-372 (Octubre 2,2008); P. 363-371.

GARCÍA DE OLARTE, Diana y col. Caracterización de pacientes con inmunodeficiencias primarias por medio de un programa de vigilancia epidemiológica para la infección recurrente. En: Acta Médica de Colombia. VOL. 26 No 2 (Abril 20, 2001)

GLOCKER E, Ehl S, Grimbacher B. Common variable immunodeficiency in children. En: Curr Opin Pediatr. Volumen 19 (2007) P 685–692.

GRAHAM, Davies et al. Update on the hyper immunoglobulin M syndromes. En: British Journal of Haematology. London, UK Vol 149 (2010); p 167

HOLLAND, Steven M. Chronic Granulomatous Disease. En: Hematol Oncol Clin North Am. Volumen 27, No 1; (2013 February) P. 89-99

KANG, Elizabeth *et al.* Chronic Granulomatous Disease: Overview and Hematopoietic Stem Cell Transplant. En: Journal of Allergy Clinical Immunology. Bethesda. Vol 127, No 6 (2011); p 1319

LEQUERICA, Pedro Luis, y col. Inmunodeficiencias Primarias en la Infancia: ¿Cuándo Sospecharlas? En Revista Ciencias Biomédicas. Cartagena. Vol. 2, No 1 (2011); p. 70-76

MARÓDI L, Casanova JL. Primary immunodeficiency diseases: En: the J Project. Lancet. Volumen 373 (2009); P: 2179 - 2181

MAYILYAN, Karine. Complement genetics, deficiencies, and disease associations. En: Protein & Cell. Yerevan, Armenia. Vol. 5, No 7 (2012); p. 487-496

McCUSKER, Christine, y col. Primary Immunodeficiency. Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2011. Quebec, Canadá. Vol. 7, No 1, (2011); p. 1-8.

MOISE, A *et al.* Primary immunodeficiencies of the B Lymphocyte. En: Journal of Medicine and Life. Bucharest, Romania. Vol 3. No 1 (2010); p 60-61

NOTARANGELO, Luigi. Defects of class-switch recombination. En: Basic and Clinical immunology. Brencis, Italia y Paris, Francia. Vol 117 (2006); p 855-864.

NOVAS, Jose Diaz, y col. El diagnóstico médico: bases y procedimientos. En: Revista Cubana de Medicina General Integral. La Habana, Cuba. Vol. 22 No 1 (2006); p. 1-11.

REZAEI, Iran y col. Family Study of Pediatric Patients with Primary Antibody Deficiencie. En: J Allergy Asthma Immunol, Iran. Volumen 14, No 4 (Diciembre 2013)

WALEED, Al-Herez, *et al.* Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. En: Frontiers in Immunology. Vol 2. (2011); p 1-26.

ANEXOS

Anexo A. Instrumento de Medición



UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD – MEDICINA

HOSPITAL UNIVERSITARIO “HERNANDO MONCALEANO
PERDOMO” NEIVA



CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLOGICA DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NEIVA ENTRE ENERO DE 1997 Y ENERO DE 2013

El objetivo de este proyecto es describir epidemiológicamente los pacientes con inmunodeficiencias primarias atendidos en el programa de infección recurrente del Hospital Universitario de Neiva, en el periodo comprendido entre enero de 1997 y enero de 2013, para adoptar una guía de manejo clínico local.

A. Datos generales

1. No. De formulario: _____
2. Fecha de recolección: _____ (DD/MM/AA)
3. Número de historia clínica: _____

B. Característica sociodemográficas

4. Edad: _____ meses
5. Sexo: M ____ F ____
6. Procedencia: Rural ____ Urbana ____
7. Municipio de procedencia: _____
8. Estrato socioeconómico: _____

C. Posibles factores de riesgo para tener una inmunodeficiencia primaria

9. Presenta alguna patología concomitante (no infecciosa): Sí ____ No ____
¿Cuál? _____
10. Antecedente del embarazo: Pretérmino ____ A término ____ Postérmino ____
11. Desprendimiento del cordón umbilical: < 7 días ____ >7 días ____
12. Vacunas: completas para la edad ____ incompletas ____
¿Cuáles tiene?

D. Características que orientaron el diagnóstico de la IDP

13. ¿Cuál de los siguientes signos de alarma presentó el paciente al momento del diagnóstico de la IDP?
Ocho o más episodios de otitis en el último año: ____
Dos o más episodios de sinusitis severa en el último años: ____
Necesidad de antibiótico por dos o más meses con poco efecto terapéutico: ____
Dos o más episodios de neumonía en el último año: ____

Falla del medro:____
Abscesos cutáneos profundos o abscesos internos recurrentes:____
Candidiasis oral o cutánea persistente después del año:____
Necesidad de antibioticoterapia intravenosa:____
Historia de dos o más episodios de infección severa:____
Historia familiar de inmunodeficiencias primarias:____

E. Infecciones asociadas antes del momento del diagnóstico

14. ¿Cuál de las siguientes infecciones presentó el paciente antes del momento de diagnosticar la IDP?
(Número de veces que la presentó)
- Meningitis____
 - Otitis____
 - Sinusitis____
 - Mastoiditis____
 - Faringitis____
 - Neumonía____
 - Infecciones de la piel____
 - Gastroenteritis____
 - Endocarditis____
 - IVU____
 - Otra____ ¿cuál?____

F. Inmunodeficiencia primaria

15. ¿Cuál de las siguientes IDP primarias tiene el paciente?
- Déficit de adhesión leucocitaria:____
 - Enfermedad granulomatosa crónica:____
 - Déficit específicos del complemento:____
 - Déficit transitorio de inmunoglobulina:____
 - Inmunodeficiencia severa combinada grave:____
 - Síndrome de Wiskot Aldrich:____
 - Síndrome de DiGeorge:____
 - Ataxia- telangiectasia:____
 - Síndrome de hiper IgM:____
 - Agamaglobulinemia:____
 - Déficit de IgA:____
 - Déficit específico de anticuerpos para neumococo:____
 - Déficit específico de anticuerpos diferentes a neumococo:____
 - Inmunodeficiencia común variable:____
 - Compromiso de células T:____

Anexo B. Cronograma

	Feb			Mar			Abr			May			Jun			Jul			Ago					
Recolección de la Información	x	x	x	x	x	x																		
Tabulación de la información recolectada							x			x	x	x												
Análisis y Conclusiones										x	x	x	x	x										
Redacción del proyecto final													x	x	x	x	x							
Redacción del artículo original																			x	x	x	x	x	x

Anexo C. Presupuesto

Presupuesto global:

RUBROS	TOTAL
Personal	\$1.674.000
Materiales	\$150.000
Servicio técnico	\$10.000
TOTAL	\$1.834.000

Descripción de los gastos en materiales:

Materiales	Justificación	Valor
Resma de papel carta x 3	Impresiones instrumento de recolección, trabajo final. Anotaciones en general	\$30.000
Cartucho hp 122 negro x 2	Impresiones	\$50.000
Cartucho hp 122 color x 2	Impresiones	\$50.000
Caja de lapiceros	Recolección de información y análisis	\$20.000
TOTAL		\$150.000

Descripción de los gastos de personal:

INVESTIGADOR/ EXPERTO/ AUXILIAR	FORMACIÓN ACADEMICA	FUCIÓN DENTRO DEL PROYECTO	DEDICACION	RECURSOS
Germán Darío Londoño Ruíz	Estudiante de Medicina	Recolección de información	6 semanas	\$186.000
		Tabulación información	4 semanas	\$124.000
		Análisis y Conclusiones	4 semanas	\$124.000
		Redacción proyecto final	4 semanas	\$124.000
Sebastián Quintero Montealegre	Estudiante de Medicina	Recolección de información	6 semanas	\$186.000
		Tabulación información	4 semanas	\$124.000
		Análisis y Conclusiones	4 semanas	\$124.000
		Redacción proyecto final	4 semanas	\$124.000

Erika Lisseth Saldarriaga González	Estudiante de Medicina	Recolección de información	6 semanas	\$186.000
		Tabulación información	4 semanas	\$124.000
		Análisis y Conclusiones	4 semanas	\$124.000
		Redacción proyecto final	4 semanas	\$124.000
TOTAL			54 semanas	\$1.674.000
Dedicación semanal por investigador 10 horas. Valor hora \$3.100				

Descripción de los gastos en servicios técnicos:

Servicio Técnico	Justificación	Valor
Fotocopias x 200	Fotocopias Instrumento de recolección	\$10.000
TOTAL		\$10.000