

	UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA GESTIÓN DE BIBLIOTECAS						
	CARTA DE AUTORIZACIÓN						
CÓDIGO	AP-BIB-FO-06	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	1 de 2

Neiva, 5 junio 2023

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad

El (Los) suscrito(s):

Juan Sebastián Castro Trujillo, con C.C. No. 1075310924.

Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado titulado: Caracterización clínica e inmunológica de la inmunodeficiencia común variable: Reporte de 6 casos y revisión de la literatura. Presentado y aprobado en el año 2020 como requisito para optar al título de médico.

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales “open access” y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores” , los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
GESTIÓN DE BIBLIOTECAS

CARTA DE AUTORIZACIÓN



CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

2 de 2

Firma:

Juan Sebastián Castro Trujillo

CC.1075310924

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.

	UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA						   			
	GESTIÓN DE BIBLIOTECAS									
DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO										
CÓDIGO	AP-BIB-FO-07	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA		1 de 4		

TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO:

Caracterización clínica e inmunológica de la inmunodeficiencia común variable: reporte de 6 casos y revisión de la literatura.

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Castro Trujillo	Juan Sebastián

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Rodríguez Rodríguez	Jairo Antonio

ASESOR (ES):

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Castro Betancourt	Dolly
Castañeda Uvajoa	Diana Mercedes
Narváez Rojas	Carlos Fernando

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: Médico

FACULTAD: Salud

PROGRAMA O POSGRADO: Medicina

CIUDAD: Neiva **AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2023 **NÚMERO DE PÁGINAS:** 61

TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):

Diagramas___Fotografías___Grabaciones en discos___Ilustraciones en general___Grabados___
Láminas___Litografías___Mapas___Música impresa___Planos___Retratos___ Sin ilustraciones___Tablas
o Cuadros_X_

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.

	UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA					   	
	GESTIÓN DE BIBLIOTECAS						
DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO							
CÓDIGO	AP-BIB-FO-07	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	2 de 4

SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento: No

MATERIAL ANEXO:

PREMIO O DISTINCIÓN (*En caso de ser LAUREADAS o Meritoria*):

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

<u>Español</u>	<u>Inglés</u>
1. Inmunodeficiencia	Immunodeficiency
2. Inmunoglobulinas	Immunoglobulins
3. Células B	B cell
4. Monocitos	Monocytes
5. Sepsis	Sepsis

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es la inmunodeficiencia primaria (IDP) sintomática más común. En Colombia, sólo el 8.2% de los potenciales casos de IDP son diagnosticados. La edad de presentación más frecuente es la edad adulta. El 20% de los casos se presentan en la infancia. La IDCV se caracteriza por bajos niveles de inmunoglobulinas (Ig) IgG, IgA y/o IgM, infecciones a repetición y complicaciones no infecciosas. Se describen las características clínicas e inmunológicas de seis pacientes pediátricos con IDCV del servicio de Junta de Infección Recurrente en un hospital de cuarto nivel de Neiva y se hace una revisión sistemática de la literatura. Todos los pacientes reportaron historial de infecciones a repetición, con predominio respiratorio y gastrointestinal. En conjunto mostraron niveles disminuidos de IgG al momento del diagnóstico, dos pacientes niveles menores de 7 mg/dl de IgA, y todos valores disminuidos de IgM. En un paciente se evidenció números disminuidos de células T CD8+. Niveles disminuidos de células B se presentaron en cinco pacientes. En tres pacientes se evidenció alteración en población de monocitos, dos de ellos presentaron complicaciones no infecciosas, y uno en concomitancia con varias de estas complicaciones. La sepsis se considera potencialmente mortal en pacientes con IDCV, esta fue reportada en 3 pacientes, sin ningún desenlace fatal. Todos los pacientes recibieron reemplazo de inmunoglobulinas, disminuyendo hospitalizaciones por infecciones. La IDCV es una enfermedad compleja y heterogénea clínica e inmunológicamente, requiriendo un claro y actualizado conocimiento médico para su diagnóstico y tratamiento oportuno.

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.

	UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA GESTIÓN DE BIBLIOTECAS					   	
	DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO						
CÓDIGO	AP-BIB-FO-07	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	3 de 4

ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

Common variable immunodeficiency (CVID) is the most common symptomatic primary immunodeficiency (PID). In Colombia, only 8.2% of potential PID cases are diagnosed. The most common age at the onset of symptoms is at adulthood. 20% of cases occur in childhood. CVID is characterized by low levels of immunoglobulins (Ig) IgG, IgA and / or IgM, recurrent infections, and non-infectious complications. The clinical and immunological features of six pediatric patients with CVID from the Recurrent Infection service in a fourth-level hospital in Neiva are described and systematic review of the literature is made. All patients reported a history of recurrent infections, predominantly respiratory and gastrointestinal infections. Altogether, decrease in IgG levels was demonstrated at the time of diagnosis, two patients had IgA levels below than 7mg/dl, and all of them had low IgM levels. In one patient, decreased number of CD8+ T cells were observed. Low levels of B cell were shown in five patients. Alteration in the monocyte population was evidenced in three patients, two of them presented non-infectious complications, and one in concomitance with several of these. Sepsis is considered life threatening in CVID patients, it was reported in 3 patients, without any fatal outcome. All patients received immunoglobulin replacement, reducing the number of hospitalizations due to infections. CVID is a complex and heterogeneous disease clinically and immunologically, requiring a clear and updated medical knowledge for its diagnosis and timely treatment.

APROBACION DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado: Dolly Castro Betancourt

Firma:



Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA E INMUNOLÓGICA DE LA INMUNODEFICIENCIA
COMÚN VARIABLE: REPORTE DE 6 CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

JUAN SEBASTIÁN CASTRO TRUJILLO

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

FACULTAD DE SALUD

PROGRAMA DE MEDICINA

NEIVA

2023

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA E INMUNOLÓGICA DE LA INMUNODEFICIENCIA
COMÚN VARIABLE: REPORTE DE 6 CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

JUAN SEBASTIÁN CASTRO TRUJILLO

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Médico

Asesores:

M. Sc. DOLLY CASTRO BETANCOURT

M. Sc. DIANA MERCEDES CASTAÑEDA UVAJOA

MD. PhD CARLOS FERNANDO NARVAEZ ROJAS

Director:

M.D. PhD JAIRO ANTONIO RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

FACULTAD DE SALUD

PROGRAMA DE MEDICINA

NEIVA - HUILA

2023

Nota de aceptación:

Aprobado

.....
.....
.....
.....

Firma del jurado:

Firma del presidente del jurado:

Jolly Pastor 

Neiva, 30 de noviembre de 2020

Dedicatoria

A nuestras familias, a los pacientes, y a nuestra región Surcolombiana.

Juan Sebastián

Agradecimientos

A mis profesores del Semillero de Infección e Inmunidad, por enseñarnos la pasión por la investigación, a mis docentes del servicio de junta de infección recurrente por su gran labor con conciencia social. A mi familia por su apoyo incondicional para que esto fuera posible.

Tabla De Contenido

1.	Introducción	11
2.	Antecedentes	13
3.	Planteamiento	15
4.	Justificación.....	17
5.	Objetivos	19
	5.1. <i>Objetivo General</i>	19
	5.2. <i>Objetivos Específicos</i>	19
6.	Marco 20	
	6.1. <i>Generalidades</i>	20
	6.2. <i>Epidemiología.....</i>	20
	6.3. <i>Patogenia y Fisiopatología.....</i>	21
	6.4. <i>Manifestaciones Clínicas</i>	26
	6.5. <i>Diagnóstico y Tratamiento.....</i>	28
7.	Diseño Metodológico	31
8.	Análisis 33	
9.	Discusión.....	40
10.	Conclusiones	47
	Referencias Bibliográficas	48

	7
Anexos	55

Índice De Tablas

Tabla 1. Criterios diagnósticos revisados por ESID (2014) para IDC	29
Tabla 2. Características sociodemográficas e historia natural enfermedad en pacientes con IDC	33
Tabla 3. Características clínicas y comorbilidades en pacientes con IDC	34
Tabla 4. Historial de infecciones en pacientes con IDC	36
Tabla 5. Niveles de inmunoglobulinas y complemento en pacientes con IDC	38
Tabla 6. Poblaciones celulares en pacientes con IDC	38

Índice De Anexos

Anexo A. Consentimiento informado para participar en estudio de investigación médica	55
Anexo B. Acuerdo de confidencialidad para investigadores	58
Anexo C. Acta de aprobación N° 002-005 comité de ética, bioética e investigación HUHMP	60

Resumen

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es la inmunodeficiencia primaria (IDP) sintomática más común. En Colombia, sólo el 8.2% de los potenciales casos de IDP son diagnosticados. La edad de presentación más frecuente es la edad adulta. El 20% de los casos se presentan en la infancia. La IDCV se caracteriza por bajos niveles de inmunoglobulinas (Ig) IgG, IgA y/o IgM, infecciones a repetición y complicaciones no infecciosas. Se describen las características clínicas e inmunológicas de seis pacientes pediátricos con IDCV del servicio de Junta de Infección Recurrente en un hospital de cuarto nivel de Neiva y se hace una revisión sistemática de la literatura. Todos los pacientes reportaron historial de infecciones a repetición, con predominio respiratorio y gastrointestinal. En conjunto mostraron niveles disminuidos de IgG al momento del diagnóstico, dos pacientes niveles menores de 7 mg/dl de IgA, y todos valores disminuidos de IgM. En un paciente se evidenció números disminuidos de células T CD8⁺. Niveles disminuidos de células B se presentaron en cinco pacientes. En tres pacientes se evidenció alteración en población de monocitos, dos de ellos presentaron complicaciones no infecciosas, y uno en concomitancia con varias de estas complicaciones. La sepsis se considera potencialmente mortal en pacientes con IDCV, esta fue reportada en 3 pacientes, sin ningún desenlace fatal. Todos los pacientes recibieron reemplazo de inmunoglobulinas, disminuyendo hospitalizaciones por infecciones. La IDCV es una enfermedad compleja y heterogénea clínica e inmunológicamente, requiriendo un claro y actualizado conocimiento médico para su diagnóstico y tratamiento oportuno.

Palabras clave: inmunodeficiencia, inmunoglobulinas, célula B, monocitos, sepsis.

Abstract

Common variable immunodeficiency (CVID) is the most common symptomatic primary immunodeficiency (PID). In Colombia, only 8.2% of potential PID cases are diagnosed. The most common age at the onset of symptoms is at adulthood. 20% of cases occur in childhood. CVID is characterized by low levels of immunoglobulins (Ig) IgG, IgA and / or IgM, recurrent infections, and non-infectious complications. The clinical and immunological features of six pediatric patients with CVID from the Recurrent Infection service in a fourth-level hospital in Neiva are described and systematic review of the literature is made. All patients reported a history of recurrent infections, predominantly respiratory and gastrointestinal infections. Altogether, decrease in IgG levels was demonstrated at the time of diagnosis, two patients had IgA levels below than 7mg/dl, and all of them had low IgM levels. In one patient, decreased number of CD8⁺ T cells were observed. Low levels of B cell were shown in five patients. Alteration in the monocyte population was evidenced in three patients, two of them presented non-infectious complications, and one in concomitance with several of these. Sepsis is considered life threatening in CVID patients, it was reported in 3 patients, without any fatal outcome. All patients received immunoglobulin replacement, reducing the number of hospitalizations due to infections. CVID is a complex and heterogeneous disease clinically and immunologically, requiring a clear and updated medical knowledge for its diagnosis and timely treatment.

Keywords: immunodeficiency, immunoglobulins, B cell, monocytes, sepsis.

1. Introducción

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es la inmunodeficiencia primaria (IDP) sintomática más común(1), con una incidencia aproximada de 1/25 000 a 1/70 000(2), caracterizada principalmente por deficiencia en la producción de anticuerpos. Afecta a ambos sexos, y la edad de inicio de síntomas puede ser variable. El 20-30%% se presenta en la primera década de la vida(3)(4). Las infecciones recurrentes representan la manifestación clínica principal (94%)(5), donde la afección del tracto respiratorio y gastrointestinal son las más frecuentes. Adicionalmente, los pacientes pueden desarrollar complicaciones no infecciosas (20-68%)(5)(6) incluyendo enfermedades autoinmunes (púrpura trombocitopénica inmune (PTI), enfermedad tipo inflamatoria intestinal, etc.), granulomatosas, malignidad, entre otras(7)(8).

En la mayoría de los casos de IDCV no se conoce su etiología. Sin embargo, se han evidenciado casos asociados a defectos genéticos, representando el 2% de todos los casos. Mutaciones en los genes del co-estimulador inducible (ICOS), CD19, CD20, receptor de factor de activación B (BAFF-R) y el gen del activador transmembrana y modulador del calcio e interactor del ligando de ciclofilina (TACI), involucrados en la maduración y funcionamiento de las células B ha sido evidenciado(9). Por otro lado, alteraciones funcionales en diferentes poblaciones celulares como linfocitos T (LT) CD4⁺, LT CD8⁺ y monocitos, vinculados en el proceso de producción de anticuerpos y tolerancia han sido reportadas(10)(11)(12)(13)(14). Además, una desregulación en el perfil de citoquinas(15)(16), y su potencial relación con el proceso patogénico y curso de la IDCV ha sido descrito(17), demostrando la complejidad y el carácter heterogéneo de la enfermedad.

El diagnóstico de la IDCV se basa en la disminución significativa de los niveles de inmunoglobulinas (Ig), IgG, IgA y/o IgM, ausencia de respuesta antígeno específica, asociado a historial de infecciones repetitivas o presencia de complicaciones no infecciosas(1).

Enfermedades asociadas con síndrome de infección recurrente, autoinmunes, granulomatosas, como la sarcoidosis, e hipogammaglobulinemia deben tenerse en cuenta dentro del diagnóstico diferencial.

El tratamiento está enfocado en la suplencia de inmunoglobulinas(18)(19), logrando mejorar significativamente el pronóstico de la IDCV al disminuir la frecuencia de hospitalizaciones e infecciones severas, con la consiguiente reducción en la morbilidad y mortalidad por la enfermedad(5).

Debido a que la frecuencia de manifestaciones clínicas es diferente para cada serie de pacientes, decidimos describir una población de 6 pacientes con IDCV en el servicio de Junta de Infección Recurrente (JIR) del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (HUMP) de la ciudad de Neiva, para establecer sus características epidemiológicas, clínicas y paraclínicas, y comparar estos datos con los ya descritos. Con el propósito de enfatizar la importancia de las IDP a nivel regional, mejorar la difusión de la información en profesionales de salud y comunidad en general para aumentar la conciencia sobre estas y su alta frecuencia de presentación en la edad adulta. Para así poder acrecentar la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de pacientes con IDCV e IDP en general.

2. Antecedentes Del Problema

Charles Janeway se considera que describió el primer caso de IDCV en 1953(20). Originalmente, el nombre de “variable” era usado para describir a aquellos pacientes con hipogammaglobulinemia no clasificada de inicio tardío. La *European Society for Immunodeficiency (ESID)* y el *Pan-American Group for Immunodeficiency (PAGID)* establecieron criterios diagnósticos publicados en 1990. Posteriormente revisados en 1999, incluyendo mínima edad de diagnóstico y la necesidad de exclusión de otras condiciones deficientes de anticuerpos(21).

Charlotte Cunningham-Rundles y cols. (1999)(4) realizaron uno de los primeros estudios de cohortes de pacientes con IDCV, donde el amplio espectro clínico de la enfermedad fue evidenciado con predominancia de las infecciones recurrentes, se destaca la importancia de su sospecha clínica y terapia temprana con inmunoglobulinas, con el objetivo de disminuir la mortalidad por infecciones a repetición, además, consolida la desregulación inmunológica representada clínicamente como autoinmunidad, enfermedad intestinal inflamatoria, esplenomegalia, e incluso cáncer, como una distinción propia y frecuente de la enfermedad pero de etiología desconocida. Posteriormente, Cunningham-Rundles y cols (2012) (5) evaluaron el seguimiento sobre 40 años a una cohorte de pacientes con IDCV, donde se estableció que estos pacientes presentaban en un 94% historia de infecciones. Las bronquiectasias, resultado de infección repetitiva pulmonar, se evidenció en el 11.2% de los pacientes. Adicionalmente, fue reportada la presencia de complicaciones no infecciosas (68%): autoinmunidad órgano específica o hematológica (28.6%), enfermedad inflamatoria gastro intestinal (15.4%), mala absorción (5.7%), y enfermedad granulomatosa (9.7%). Además, se determinó la importancia del tratamiento con inmunoglobulinas en la reducción significativa de infecciones severas con un aumento en la supervivencia. Aún así, se evidenció que pacientes

que presentaban complicaciones no infecciosas tenían once veces más riesgo de morir que aquellos que no.

En 2012, en un reporte de 13,708 pacientes con IDP la IDCV representó la entidad más común con 2880 (21%) pacientes en 41 países europeos(22). En 2007, la *PAGID* evidenció que en 12 países latinoamericanos los defectos predominantemente de anticuerpos dentro de las IDP fueron los más frecuentes, donde la deficiencia de IgA y IDCV fueron las más prevalentes(23).

En Colombia, varias ciudades como Medellín, Bogotá, Cali están bien equipadas con laboratorios clínicos necesarios para pruebas de tamizaje de IDP. Sin embargo, pruebas altamente especializadas en inmunología, biología molecular y genómica se encuentran solo disponibles en el único centro de referencia nacional de IDP localizado en la Universidad de Antioquia en Medellín en asociación con la fundación *Jeffrey Modell*. En el reporte de 2017, entre los departamentos de Antioquia, Cundinamarca, Caldas, entre otros, se reflejó en 891 pacientes diagnosticados con IDP una alta frecuencia en deficiencias predominantemente de anticuerpos (74.4%), como también inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral (3.7%), síndrome de inmunodeficiencia combinada (8.6%), y enfermedades por desregulación inmune(24). Es importante resaltar, que aproximadamente el 80% de los casos confirmados de IDP provienen del departamento de Antioquia, enfatizando que este territorio alberga menos del 20% de la población colombiana, reflejando una distorsión en la distribución de casos diagnosticados en el país. Según la prevalencia estimada en el mundo, el porcentaje de diagnósticos apenas alcanza el 8.2% de los potenciales pacientes con IDP en Colombia.

3. Planteamiento Del Problema

La IDCV pertenece al grupo de IDP con alteraciones predominantes de anticuerpos. Se caracteriza por bajos niveles de inmunoglobulinas, pérdida de la respuesta IgG antígeno específica, infecciones recurrentes y complicaciones no infecciosas(1). La edad de presentación es variable, afecta ambos sexos, y su incidencia varía dependiendo de la zona geográfica, estimada de 1/25 000 a 1/70 000(2). Se considera la IDCV como la IDP sintomática más prevalente en el mundo(23)(22)(1). En Colombia, el Centro Jeffrey Modell de la Universidad de Antioquia (CJM-UDEA) en Medellín estableció en el 2012 una prevalencia acumulada promedio para las IDP de 0.98-1/10 000 habitantes y una proporción de incidencia mínima de 0.17/10 000(25). Sin embargo, se estima que esta información pertenece solo al 8.2% de la población potencialmente afectada en el territorio nacional(24). Por tanto, se considera que el impacto de las IDP en Colombia es subestimado. Esto puede estar relacionado con la baja cantidad de centros especializados en laboratorio clínico para tamizar y diagnosticar este tipo de enfermedades no altamente frecuentes, como también la falta de conciencia a nivel médico sobre su existencia. En nuestra área de estudio el servicio de infección recurrente del HUHMP (Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo) enmarca pacientes con síndrome de infección recurrente anormal pediátricos.

A pesar del predominio general de las IDP de aparición temprana en la población pediátrica, entre el 25-45% de todas las IDP son diagnosticadas en la edad adulta (26). En caso de la IDCV se estima que el inicio de síntomas aparece en la segunda a tercera década de la vida en 2/3 de los pacientes(1). La gran mayoría de pacientes adultos con IDP no son diagnosticados o tratados de forma precoz. Esto posiblemente debido a la falta de conocimientos actualizados, la poca conciencia sobre la aparición de las IDP en adultos entre médicos y la falta de sistematización enfocada en la detección de las IDP.

En la IDCV los síntomas que se presentan al inicio de la enfermedad son principalmente infecciones a repetición del tracto respiratorio superior e inferior, a nivel gastrointestinal, y en menor frecuencia tejidos blandos y el sistema urinario(3). Por esta razón es importante la sospecha diagnóstica frente a un síndrome de infección recurrente inusual. Las complicaciones no infecciosas tal como; purpura trombocitopénica inmune (PTI), enfermedad tipo inflamatoria intestinal, enfermedad granulomatosa e incluso malignidad, también son frecuentes en la IDCV, y pueden representar el inicio clínico de la enfermedad(27). Esto implicaría una mayor dificultad diagnóstica debido al mimetismo de la IDCV frente a síndromes autoinmunes, inflamatorios intestinales, infecciosos por micobacterias, y granulomatosos como la sarcoidosis.

El tratamiento de la IDCV está enfocado en la suplencia de inmunoglobulinas, disminuyendo significativamente las infecciones severas, sin prevenir o aminorar las complicaciones no infecciosas. Adicionalmente, el tiempo de retraso al diagnóstico, presencia de sepsis y complicaciones no infecciosas ha sido relacionado con un aumento en la mortalidad(5).

En conclusión, las manifestaciones clínicas de inicio y durante el desarrollo de la IDCV son altamente variables. Esto asociado a la falta de conciencia sobre la enfermedad, junto a la deficiente información epidemiológica a nivel nacional que evidencia pobres políticas de sistematización enfocados al diagnóstico y tamizaje de este tipo de enfermedades, dificulta la sospecha clínica, diagnóstico y tratamiento temprano, enmarcando un contexto de sub diagnóstico, tanto para la IDCV, como para las IDP en general. Por lo tanto, nuestra pregunta de investigación es ¿Cuáles son las características clínicas e inmunológicas de los pacientes con IDCV que asisten al servicio de junta de infección recurrente HUHMP?

4. Justificación

En 2007, *PAGID* evidenció que la deficiencia selectiva de IgA e IDCV fueron las entidades más frecuentes de 12 países latinoamericanos estudiados(23). De igual forma, según el último reporte de la *ESID* la IDCV representó la entidad más frecuente con 2880 pacientes (21%) (22). Por lo tanto, la IDCV representa la entidad más prevalente a nivel mundial dentro de las IDP. En Colombia, según el último reporte epidemiológico de IDP en el CJM-UDEA se diagnosticaron 891 pacientes, donde los desórdenes predominantemente de anticuerpos (DPA) fue la más frecuente (74%). La distribución por departamentos fue: Antioquia (85%), Cundinamarca (3.9%), Caldas (3.7%), y otros departamentos (7.4%)(24). Evidenciando una distorsión en la distribución de casos diagnosticados en el país.

Actualmente, para aumentar el registro a través del territorio colombiano se creó la Red Nacional de Nodos de IDP (IDPNet), que funciona actualmente en Bogotá, Manizales, Bucaramanga, Sincelejo y Neiva. Reportando que el número de pacientes diagnosticados ha crecido en los últimos siete años un 60 %. Sin embargo, se estima que esta información pertenece solo al 8.2% de la población potencialmente afectada en el territorio nacional(24).

En el HUHMP, ubicado en la ciudad de Nieva, el servicio de JIR se encarga del estudio solo de pacientes pediátricos que presentan síndrome de infección recurrente anormal. Por tanto, este servicio es el centro de referencia del departamento del Huila y del sur del país para el estudio de las IDP, actualmente vinculado al IDPNet.

Debido al escaso número y homogeneidad de los reportes en el país, establecer una prevalencia o incidencia estimada de la IDCV no es posible. Repercutiendo negativamente en la difusión de información y aumento de conciencia sobre esta enfermedad entre el personal de salud y la población. Además, la edad de presentación tardía altamente frecuente, como la gran variabilidad clínica, dificulta aún más su sospecha diagnóstica en el ámbito clínico. Esto llevaría a un aumento del tiempo de retraso diagnóstico, no accesibilidad a tratamiento, desenlaces

fatales por infecciones severas, y un control de las complicaciones no infecciosas no oportuno, lo cual podría aumentar significativamente la mortalidad y morbilidad en pacientes con IDCV.

En conclusión, el presente trabajo busca caracterizar a 6 pacientes con IDCV del servicio JIR del HHM de la ciudad de Neiva, para establecer sus características epidemiológicas, clínicas y paraclínicas, y comparar estos datos con los ya descritos. Con el fin de enfatizar la importancia de las IDP a nivel regional, debido a la falta de conciencia sobre estas y específicamente aquellas con alta frecuencia de presentación en la edad adulta, para poder extender el estudio de la IDCV como otras IDP en la población adulta en el HHM, mejorar la difusión de la información en profesionales y la comunidad. Para así poder mejorar la detección, tratamiento y pronóstico de estas enfermedades en el territorio nacional.

5. Objetivos

5.1. Objetivo General

Caracterizar clínica e inmunológicamente pacientes con diagnósticos de IDCv en el servicio de JIR en el HUHMP.

5.2. Objetivos Específicos

Describir la historia natural (edad para inicio de síntomas, sospecha diagnóstica, diagnóstico y tiempo de seguimiento) de la IDCv.

Caracterizar clínicamente (tipo y número de infecciones, microorganismos aislados, complicaciones no infecciosas, sepsis, número de hospitalizaciones) los pacientes con IDCv.

Describir los niveles de inmunoglobulinas (Ig) séricas (IgG, IgA, e IgM) y complemento C3 y C4.

Relacionar los niveles de linfocitos B CD20⁺ CD19⁺, linfocitos T CD3⁺ CD4⁺CD8⁺, T CD3⁺CD4⁺CD8⁻, T CD3⁺CD4⁻CD8⁺ y monocitos totales con las características clínicas de los pacientes con IDCv.

6. Marco Teórico

6.1. Generalidades

La IDCV es la IDP sintomática más común en la edad adulta, caracterizada por hipogammaglobulinemia y falta de respuesta antígeno específica, perteneciendo al grupo de DPA de las IDP. La IDCV es una enfermedad heterogénea debido a el amplio espectro clínico y paraclínico que presentan los pacientes, principalmente caracterizados por cuadros de infecciones recurrentes. Además, también cursan con autoinmunidad, enteropatía, malignidad, y linfoproliferación, estas últimas denominadas como complicaciones no infecciosas (1).

6.2. Epidemiología

Las IDP son referidas como enfermedades poco frecuentes. Se clasifican dependiendo del componente del sistema inmune inherentemente afectado, donde los DPA son el defecto más frecuente, representando el 30-70% entre todas las IDP.

La IDCV tiene una prevalencia dependiendo de la zona geográfica, se estima que afecta 1 cada 25.000 a 70.000 habitantes (12). En 2007, *PAGID* evidenció que en 12 países latinoamericanos la deficiencia de IgA y IDCV fueron las IDP más frecuentes (7). De igual forma, un reciente reporte de la *ESID* donde incluían 13,708 pacientes de 41 países, estableció que IDCV representa la entidad más común con 2880 (21%) pacientes (8). Debido a que la mayoría de los pacientes con deficiencia de IgA cursan de forma asintomática, se considera que la IDCV es la inmunodeficiencia primaria sintomática más frecuente en la edad adulta.

En Colombia, el grupo de Inmunodeficiencias Primarias de la Universidad de Antioquia realizó el diagnóstico fenotípico de inmunodeficiencia primaria en 98 pacientes donde la IDCV correspondió a un total de 12 casos (13). Debido a que la mayoría de los estudios son limitados geográficamente, y a la falta de programas sistematizados enfocados para la detección de este

tipo de enfermedades, se estima que tanto la incidencia como la prevalencia de las IPD son subestimadas.

6.3. Patogenia y Fisiopatología

El desarrollo de las células B involucra una serie de pasos secuenciales de maduración, el cual inicia en la médula ósea y finalmente termina en la periferia. Las células B maduras migran de la médula ósea y se convierten tanto en células B de la zona marginal o en células B vírgenes foliculares. En respuesta a un antígeno específico, las células B de la zona marginal se diferenciarán en células B IgM de memoria. Por otro lado, en el centro germinal, las células B vírgenes foliculares se diferenciarán en células B de memoria o en células plasmáticas, estas últimas encargadas principalmente de la producción de anticuerpos (14).

La presencia de hipogammaglobulinemia con pérdida de la funcionalidad de las células B es un defecto inmune común en todos los pacientes con IDCV. Sin embargo, el conteo de células B en casi el 90% de los casos es normal (15), sugiriendo que el defecto probablemente podría estar relacionado a las etapas tardías de la diferenciación de las células B, en particular aquellas generadas en el centro germinal, lo cual se puede evidenciar con la disminución de las células B de memoria conmutada circulantes(16), como también, la ausencia de células plasmáticas en mucosa gastrointestinal de pacientes con IDCV(17).

Se han evidenciado casos monogénicos de IDCV asociados a genes importantes en el desarrollo y funcionamiento de las células B (TACI, BAFF-R, APRIL, ICOS), pero representan aproximadamente un 2% de todos los casos (18). Además, diferentes alteraciones epigenéticas han sido reportadas (19)(20). Por otro lado, durante el orquestamiento de la respuesta inmune, específicamente aquel desarrollado en el centro germinal, involucra un complejo proceso donde se ven evidenciadas relaciones célula-célula, citoquinas y quimioquinas, cada uno importante para el desarrollo de la respuesta inmune (21). De este modo, el defecto evidenciado en los pacientes podría atribuirse a alteraciones más allá de la biología de las células B. La respuesta

a antígenos por parte de las células B puede clasificarse de forma general en T independiente y T dependiente, donde esta última representa aproximadamente el 80% del tipo de respuestas (14). Adicionalmente, para una correcta cooperación durante las respuestas T dependientes, es necesario un equilibrio entre las diferentes subpoblaciones de células T ayudantes (Th), debido a que cada uno se encarga de estimular una respuesta humoral distinta dependiendo del estímulo primario y en magnitudes diferente (21). Por lo tanto, una alteración en el balance de células Th podría afectar en gran medida las respuestas humorales. Asociado a esto, varios defectos en las células T de pacientes con IDCv han sido encontrados, como la disminución de células T CD4⁺ vírgenes, incapacidad de generar respuestas antígeno específicas (10)(28)(12), y finalmente un marcado sesgo hacia una respuesta Th1, evidenciado por la disminución de expresión de genes específicos de las células Th 17(12), junto al incremento de genes estimulados por interferón gamma (IFN- γ) (17). Sin embargo, todavía no es claro si realmente son las células Th1 las encargadas de la firma de interferón, pero eventualmente podrían estar siendo alteradas. Análogamente, el defecto de las células B sugiere una alterada estimulación de las células T, donde estas últimas podrían de igual forma, ser el resultado de un desregulado estímulo, especialmente durante la presentación antigénica. La presentación de antígenos tiene lugar principalmente en ganglios linfáticos, mediante células presentadoras de antígeno (APC). Durante este proceso, estas células especializadas (monocitos, macrófagos, células dendríticas) vienen de la periferia con el objetivo de generar una respuesta adaptativa específica contra el mecanismo generador, formando un vínculo con la respuesta inmune innata. Diferentes estudios han evaluado a las APC en la IDCv (25), mostrando que posiblemente el proceso de presentación antigénica es normal, pero resaltando el hecho que, el defecto podría estar relacionado con una desregulación de citoquinas. Siguiendo con esta idea, los monocitos han mostrado una sobre regulación de la interleuquina 12 (IL-12) bajo estimulación in vitro con LPS en pacientes con IDCv, no observado en pacientes sanos (5). Además, se ha evidenciado una expansión significativa del subtipo de monocitos intermedios

en pacientes con IDCV que muestran complicaciones no infecciosas debido a desregulaciones inmunológicas (6). Esto a su vez, podría inducir una mayor producción de IFN- γ , eventualmente alterando las respuestas humorales.

Estos hallazgos demuestran una compleja red escalonada de alteraciones que llevan un sistema de inmunodeficiencia, el cual durante el transcurrir del tiempo sumado a una mayor desregulación inmunológica podría generar el fenómeno de autoinmunidad por pérdida de la tolerancia (26). Aun así, permanece desconocido cuál de los mecanismos mencionados es realmente el factor desencadenante, y sobre todo cual es su etiología. En consecuencia, los siguientes estudios deben centrarse al entendimiento de los mecanismos inmunopatológicos relacionados con el eje IL-12/IFN- γ , desde sus citoquinas hasta poblaciones celulares implicadas, en el desarrollo de la enfermedad y sus posibles complicaciones, con el objetivo de generar nuevas ideas y enfoques para un mejor entendimiento para generar nuevas opciones terapéuticas.

El IFN- γ es una citoquina con importantes roles en la homeostasis de tejidos, respuestas inflamatorias e inmunes. Es principalmente producida por células del sistema inmune, incluyendo poblaciones de linfocitos innatos, tal como células asesinas naturales (NK) y células linfoides innatas (ILCs), y células de la inmunidad adaptativa, tal como células T cooperadoras 1 (Th1) y linfocitos T citotóxicos CD8⁺ (33). De igual forma, el receptor de IFN- γ (IFNR) está presente en la mayoría de las células. La señalización por medio del IFNR activa la vía de la quinasa Janus (JAK)-transductor de señal y activador de la vía de transcripción 1 (STAT1) para inducir la expresión de los genes clásicos estimulados por interferón que tienen funciones clave en las respuestas efectoras inmunes contra microorganismos intracelulares (34). Sin embargo, estados inflamatorios crónicos relacionados a interferón se asocia con enfermedades autoinmunes (9)(10) como lupus eritematoso sistémico (35), enfermedad inflamatoria intestinal (36), entre otras.

Curiosamente, en pacientes con IDCV que cursan con complicaciones no infecciosas, pero no en aquellos sin estas complicaciones, se ha reportado una expresión predominante de genes asociados con la señalización por IFN- γ (4), lo que sugiere un papel patogénico de esta citoquina en el desarrollo de estas particulares complicaciones. Además, estos pacientes con sobre regulación transcripcional de IFN- γ presentaron una disminución significativa de las poblaciones de células B de memoria conmutada, como también regulación negativa de módulos transcripcionales pertenecientes a células plasmáticas (4). Por lo tanto, la desregulación del IFN- γ en IDCV podría no solo estar relacionado al desarrollo de las complicaciones, sino también en la disfunción de las células B.

Recientemente, una subpoblación de ILCs, células linfoides innatas tipo 3 (ILC3s), se han encontrado en niveles aumentados en sangre de pacientes de IDCV con complicaciones, con una alta capacidad inflamatoria, principalmente debido a su elevada carga de IFN- γ , interleuquina 17 (IL-17) e interleuquina 22 (IL-22) (37), sugiriendo que las ILC3s podrían ser las encargadas de generar la firma de interferón (38). Sin embargo, el mecanismo por el cual se observan estas alteraciones del IFN- γ sigue siendo desconocido. Por otro parte, la IL-12 es una citoquina proinflamatoria, encargada principalmente de inducir la producción IFN- γ , favoreciendo la diferenciación de células Th1, formando un vínculo entre la respuesta inmune innata y adaptativa (39). Así mismo, niveles elevados de IL-12 en suero de pacientes con IDCV ha sido evidenciado (40), a pesar de ello, defectos genéticos en los promotores reguladores de la IL-12 no han sido encontrados (41)(40). Los fagocitos (monocitos/macrófagos y neutrófilos) y células dendríticas (CD) son las principales células encargadas de producir la IL-12 durante la respuesta inmune (39). Diferentes estudios han demostrado alteraciones en la capacidad de producción de esta citoquina en CD y monocitos (42)(25). Sin embargo, solo en estos últimos se ha encontrado una sobre desregulación (5), que podría estar relacionado con los altos niveles de IL-12 en IDCV.

En conjunto, los desbalances del eje IL-12/IFN- γ observados en la IDCV podrían ser factores determinantes involucrados en el desarrollo de las complicaciones y la alteración funcional de las células B en pacientes con IDCV. Por este motivo, se debe tener especial énfasis en las células encargadas de la producción de dichas citoquinas, como también todas las consideraciones biológicas para su formación, haciendo especial énfasis en alteraciones postraduccionales.

Los monocitos son células inmunitarias descendientes de precursores mieloides de la médula ósea, perteneciendo al sistema monocito/macrófago o fagocitos mononucleares (43). En seres humanos, tres subpoblaciones principales de monocitos se distinguen por su expresión diferencial en la superficie celular del correceptor para el lipopolisacárido (LPS) CD14 y el receptor Fc- γ III CD16 (44). Los monocitos “clásicos” expresan altos niveles de CD14, pero no de CD16 (CD14⁺⁺CD16⁻), representando el 85% del total de monocitos en sangre. Los monocitos “intermedios” expresan ambos (CD14⁺CD16⁺), siendo la subpoblación de menor proporción 5%, de manera contraria los monocitos “no clásicos” tienen bajo o nulo CD14, pero expresan CD16 (CD14⁻CD16⁺) y constituyen el 10% de los monocitos totales (44). Las subpoblaciones de monocitos funcionalmente varían en su capacidad de fagocitosis, producción de citoquinas, habilidad para migrar a tejidos y presentación antigénica (45).

Los monocitos desempeñan un papel crucial en la respuesta inmune contra microorganismos patógenos, tal como virus y bacterias. Por el contrario, procesos de activación inflamatoria crónica por parte de estas células se ha relacionado con enfermedades autoinmunes (46) como enfermedad inflamatoria intestinal (EII), artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico (LES) (47)(48), con especial énfasis en los monocitos intermedios CD14⁺CD16⁺, debido a su gran potencial inflamatorio. Adicionalmente, alteraciones en el número y la producción de citoquinas de monocitos de pacientes con IDCV ha sido descrita. En primer lugar, parece que los monocitos de pacientes con IDCV tienen una mayor capacidad de

producción de IL-12 bajo estimulación por LPS (5), evidenciando un defecto fundamental en la regulación de esta citoquina en monocitos de estos pacientes. Además, como se ha mencionado anteriormente, la autoinmunidad es una complicación frecuente en IDCV, entidad que interesantemente se ha relacionado con una expansión de monocitos intermedios CD14⁺CD16⁺(6), poniendo en consideración su posible relación con el desarrollo de este tipo de complicaciones.

La IDCV es una enfermedad heterogénea, con diferentes alteraciones inmunológicas, desde el sistema innato hasta el adaptativo, lo cual genera una disfunción profunda en todo el sistema inmune, y por consiguiente predisposición del paciente a presentar infecciones recurrentes y/o desregulación inmunológica caracterizada principalmente por la autoinmunidad. La importancia del entendimiento de los mecanismos inmunológicos detrás de estas alteraciones cobra relevancia al momento de implementar medidas terapéuticas específicas o preventivas, las cuales actualmente no se encuentran disponibles.

6.4. Manifestaciones Clínicas

A diferencia de los otros tipos de IDP, la IDCV presenta una historia natural donde la edad de presentación es bimodal. Aproximadamente un tercio de los pacientes tendrán un inicio de la enfermedad durante la primera década de la vida, y los restantes se manifiestan entre la tercera y cuarta década (27)(28). La IDCV es una enfermedad heterogénea, variando en gran medida su presentación clínica. Las infecciones a repetición representan la manifestación clínica principal, donde la afección del tracto respiratorio y gastrointestinal son las más frecuentes (27). Sin embargo, gracias a la terapia de reemplazo con inmunoglobulinas se ha modificado el curso de la enfermedad, principalmente respecto a enfermedades invasivas (29).

Por otro lado, los pacientes pueden desarrollar problemas clínicos adicionales, denominados complicaciones no infecciosas (27)(2), tal como autoinmunidad, enfermedad

granulomatosa, esplenomegalia, enfermedad inflamatoria intestinal y malignidad. Las complicaciones se desarrollan en aproximadamente desde un 20 a 68% de todos los pacientes con IDCV (3)(26) contribuyendo al carácter heterogéneo de esta enfermedad.

La autoinmunidad ocurre en un 25% a 30% de los pacientes con IDCV (27), puede presentarse como primera manifestación de la enfermedad, involucrando desordenes hematológicos tal como; purpura trombocitopenia inmune (PTI) y anemia hemolítica autoinmune (AHA) en mayor proporción (30). Además, la autoinmunidad órgano específica como síndrome Sjögren, artritis seronegativa, entre otras, también pueden estar presentes (31). La enfermedad granulomatosa o lesiones atípicas tipo sarcoidosis no caseosas pueden estar presentes aproximadamente en un 8% a 22% de pacientes (32), afectan principalmente tejido pulmonar, linfóide y bazo, y en menor medida piel, hígado y médula ósea (31). En el 20% de los pacientes con IDCV podemos encontrar hiperplasia linfóide cervical, mediastinal y abdominal y/o esplenomegalia, presentando distintivos hallazgos histológicos (26). Además, alteraciones gastrointestinales asociadas a diarrea crónica persistente, pérdida de peso, esteatorrea, debido a una enfermedad inflamatoria intestinal ocurre entre un 4% a 12% de los pacientes (21). Adicionalmente, se ha evidenciado cierta predisposición de pacientes con IDCV a desarrollar malignidad, siendo el linfoma la entidad más frecuente, presente en 6% a 9% de los pacientes (21). Además, también se han descrito casos de asma y rinitis alérgica asociado a IDCV.

Actualmente, las complicaciones no infecciosas representan la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con IDCV. Estudios comparativos han demostrado que la presencia de complicaciones en pacientes con IDCV aumenta once veces el riesgo de morir respecto a aquellos que no las presentan (27). Adicionalmente, diferentes aspectos respecto a estas complicaciones son importantes mencionar. En primer lugar, estas complicaciones no corresponden a entidades aisladas. De hecho, ha sido ampliamente reportado la presencia de

una o más complicaciones en un mismo paciente (21), sugiriendo que posiblemente la causa subyacente sea un mecanismo inmunopatológico común. En segundo lugar, pacientes con x-agammaglobulinemia, otro tipo de inmunodeficiencia primaria caracterizada por bajos niveles de inmunoglobulinas e infecciones recurrentes, no desarrollan este tipo de complicaciones, ni tampoco presentan la firma génica de IFN- γ , distintivo de pacientes IDCV con complicaciones (12). Esto implica que las complicaciones no infecciosas son una característica propia de pacientes IDCV y no de un sistema inmunodeficiente expuesto a infecciones consecutivas. Esto puede evidenciarse con el hecho que, aun posterior a la terapia con inmunoglobulinas, esta no afecta el desarrollo o progresión de estas complicaciones. Por tanto, esto podría estar relacionado a la desregulación inmunológica distintiva frecuentemente encontrada en pacientes con IDCV.

6.5. Diagnóstico y Tratamiento

El diagnóstico de la IDCV se basa en diferentes características clínicas y paraclínicas, siguiendo los criterios diagnósticos de la ESID del 2014 (Tabla 1). La presencia de hipogammaglobulinemia es una característica común en los pacientes con IDCV, donde niveles bajos de IgG, IgA y/o IgM es distintivo (33). Por otro lado, la incapacidad funcional de las células B mencionada anteriormente, se puede evidenciar con la baja o nula respuesta humoral antígeno específica frente a vacunas (34). De igual forma, la disminución o ausencia de células B de memoria conmutada está presente en la mayoría de los pacientes, pero no en todos (8). Además, es importante realizar un estudio minucioso, con el objetivo de descartar otras posibles causas de hipogammaglobulinemia, tal como hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, déficit selectivo de IgA, entre otras.

El tratamiento de los pacientes con IDCV está enfocado en la suplencia de inmunoglobulinas, logrando disminuir el número de hospitalizaciones e infecciones severas (24), reduciendo la carga de predominio infeccioso en esta enfermedad. Sin embargo, la

problemática actual surge al evidenciar que la terapia de reemplazo de inmunoglobulinas no aminora o previene el desarrollo de las complicaciones no infecciosas (27)(28), estas a su vez, reciben manejo sintomático, con antiinflamatorios (glucocorticoides) y en algunos casos trasplante de médula ósea, debido al compromiso hematológico. Por lo tanto, la implementación de terapias inmunomoduladoras específicas se convierten en un tema de gran importancia, que han sido limitadas debido al poco conocimiento sobre la patogénesis involucrada en el desarrollo de estas complicaciones.

Tabla 1. Criterios diagnósticos revisados por ESID (2014) para IDCV.

Al menos uno de los siguientes:

- Mayor susceptibilidad a la infección
- Manifestaciones autoinmunes.
- Enfermedad granulomatosa.
- Linfoproliferación policlonal inexplicable.
- Miembro de la familia afectado con deficiencia de anticuerpos.

Y marcada disminución de IgG y marcada disminución de IgA con o sin niveles bajos de IgM (medido al menos dos veces; <2 SD de los niveles normales para su edad).

Y al menos uno de los siguientes:

- Respuesta deficiente de anticuerpos a vacunas (y / o isohematoaglutininas ausentes); es decir, ausencia de niveles de protección a pesar de la vacunación cuando se define.
- Células B de memoria de baja conmutación ($<70\%$ del valor normal relacionado con la edad).

Y se han excluido las causas secundarias de hipogammaglobulinemia (ver lista separada).

Y El diagnóstico se establece después del cuarto año de vida (pero los síntomas pueden estar presentes antes).

Y no hay evidencia de deficiencia profunda de células T, definida como dos de los siguientes:

- Números de CD4 / microlitro: 2-6 y <300, 6-12 y <250,> 12 y <200
- % Vírgenes CD4: 2-6 y <25%, 6-16 y <20%,> 16 y <10%
- Proliferación de células T ausente.

Fuente: Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. J Clin Immunol. 2018 Jan;38(1):129-143. doi: 10.1007/s10875-017-0465-8. Epub 2017 Dec 11. PMID: 29226301; PMCID: PMC5742599.

7. Diseño Metodológico

- **Tipo De Estudio**

El presente estudio es un reporte de casos de seis pacientes con diagnóstico de IDC.V.

- **Área De Estudio, Población Y Muestra**

Pacientes que asisten al servicio de Junta de Infección Recurrente (JIR) del HUHMP con diagnóstico de IDC.V desde enero de 2018 hasta octubre de 2020.

- **Técnicas Y Procedimientos Para La Recolección De La Información**

Se realizó una revisión sistemática de historias clínicas donde se evaluaron características clínicas, paraclínicas e inmunológicas, estas últimas tomadas extra institucionalmente. Los valores de monocitos totales fueron tomados de historias clínicas sin existencia de infección en curso. El estudio de subpoblaciones de monocitos presente en un paciente, fueron tomadas en el Centro Jeffrey Modell de la Universidad de Antioquia, centro de referencia sobre IDP en Colombia. Posteriormente los datos se evidenciaron en tablas cuantitativas y cualitativas.

- **Aspectos Bioéticos**

Para el desarrollo de este trabajo de investigación, con el fin de preservar y se garantizar todos los derechos de los sujetos a ser estudiados de manera que no se viera vulnerada su dignidad ni cualquier otro aspecto de su condición de seres humanos, se tuvieron en cuenta los siguientes principios:

- ***Código De Nüremberg***

A cada participante se le explicará el trabajo de investigación y se le invita a leer y firmar, de manera completamente autónoma, un consentimiento informado. Una vez haya entendido de que consta el trabajo y se hayan resuelto todas las dudas que surjan; en cualquier

punto de la investigación cada participante podrá retirarse por las razones que sean, independiente del motivo no habrá represalias de ningún tipo.

- ***Declaración De Helsinki***

El bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses; se propenderá por proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participaron en esta investigación, el investigador principal está debidamente capacitado para realizar una investigación de este tipo, a su vez, los coinvestigadores fueron capacitados de manera adecuada.

De acuerdo con los principios establecidos en la Resolución 8430 de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, este estudio se desarrolló bajo las siguientes consideraciones bioéticas:

El presente estudio se desarrolló cuando se obtuvo la autorización del representante legal y de los pacientes; el consentimiento informado firmado del paciente participante (Ver anexo A).

La decisión de participar o retirarse fue totalmente voluntaria. Los investigadores se comprometieron a guardar la confidencialidad de los datos que se obtuvieron (Ver anexo B). Aprobado respectivamente por el comité de ética del HUHMP (Ver anexo C).

8. Análisis De Resultados

Evaluamos 6 pacientes, 3 mujeres y 3 varones con una edad promedio de 7.1 años, rango 2.9 a 18.5 años. Al inicio del estudio se encontraban en seguimiento 5 pacientes, durante el desarrollo se agregó 1 paciente, y abandonaron el seguimiento 1, y no se presentó ningún fallecimiento. De los 6 pacientes, 5 consultaron por infecciones recurrentes, y 1 con diagnóstico establecido de inmunodeficiencia, con historial de infecciones a repetición, pero no se pudo determinar la edad de comienzo. La edad promedio de inicio de síntomas infecciosos en 5 pacientes fue de 8.2 meses, rango de 2 a 18 meses (Tabla 2). La edad promedio para el momento del diagnóstico en los 6 pacientes fue de 3.2 años, rango de 1 a 11.9 años, y para el tiempo de diagnóstico desde el inicio de síntomas en 5 pacientes fue 2.4 años, rango de 0.4 a 11.2 años. El tiempo promedio de seguimiento fue de 2.7 años en la totalidad de los pacientes.

Tabla 2. Características sociodemográficas e historia natural enfermedad en pacientes con IDCv.

Pacien te	Sex o	R/ U	Edad inicio de síntomas (m)	Edad sospecha diagnóstica (m)	Edad al diagnóstico (m)	Tiempo de diagnósti co (m)	Tiempo de Seguimiento (m)
No. 1	F	U	18	21	23	5	34
No. 2	F	U	9	16	19	10	28
No. 3	M	U	-	-	14	-	13
No. 4	F	U	4	12	13	9	14
No. 5	M	U	2	13	19	17	33
No. 6	M	U	8	142	143	135	74

Nota. No: número, F: femenino, M: Masculino, R: rural, U: urbano, m: meses.
Fuente: Propia.

Dos pacientes tuvieron historial de parto pretérmino (No. 1 y 4). La falla de medro fue reportada en 5/6 pacientes (Tabla 3). En un paciente (No.5) se llevó a cabo la prueba de hibridación genómica comparativa, la cual fue negativa. Se identificó una variante no-sinónima (p.V470M) en la secuencia del gen *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator* (CFTR) asociado a fibrosis quística en el paciente No. 6, además presentó antecedentes familiares de 2 grado de infecciones recurrentes. En ningún paciente se confirmó antecedente familiar de enfermedad tipo IDP.

Tabla 3. Características clínicas y comorbilidades en pacientes con IDCV.

Paciente	Falla de medro (Sí/No)	Síndrome desregulación inmune	Diagnósticos adicionales	UCI	Sepsis	Número de hospitalizaciones
No. 1	Sí	No	SD, HN, CAP, hipotiroidismo, RGE, DCS, rinitis alérgica.	Sí	No	6
No. 2	Sí	No	Hipotonía, HN, defecto congénito glucosilación, hipotiroidismo, <i>pectus excavatum</i> .	Sí	Sí	3
No. 3	Sí	Colitis.	Hipotonía, criptorquidia bilateral intolerancia a disacáridos, DCS, eczema.	No	No	7
No. 4	Sí	No	Síndrome de malabsorción, RGE, alergia proteína leche.	Sí	Sí	12
No. 5	Sí	No	Escoliosis dorsolumbar, parálisis infantil flácida, HN, hipotonía central, impétigo, enfermedad de Kawasaki.	Sí	Sí	11
No. 6	No	Hepatomegalia, esplenomegalia, pancolitis, asma alérgica	HTA, DA, arbovirosis por Dengue, FQ, hígado graso.	No	No	14

Nota. SD: síndrome de Down, HN: hipoacusia neurosensorial, CAP: conducto arterioso persistente, RGE: reflujo gastroesofágico, DCS: desnutrición crónica severa, HTA: hipertensión arterial, DA: dermatitis atópica, FQ: fibrosis quística. UCI: unidad cuidado intensivo.

Fuente: Propia.

Dentro de las condiciones concomitantes la historia de atopia estuvo presente en 4/6 pacientes. El hipotiroidismo se evidenció en dos pacientes, con requerimiento de suplencia hormonal con levotiroxina. El síndrome de Down (SD) fue diagnosticado en un paciente (No. 1), asociado a conducto arterioso persistente corregido por cirugía pediátrica.

Todos los pacientes presentaron historial de infecciones recurrentes (Tabla 4). 5/6 pacientes presentaron infecciones respiratorias superiores. Un paciente presentó sinusitis maxilar aguda, tratado con ceftriaxona con buena respuesta a tratamiento. En 4/6 pacientes se evidenció neumonía, 2 pacientes fueron considerados con neumopatía crónica: el paciente No. 1 en una oportunidad desarrolló falla ventilatoria y manejo en UCI, el paciente No. 6 en una ocasión se asoció a neumonía por *Acinetobacter baumannii*. Solamente a 2/6 pacientes se le realizaron estudios tomográficos (TAC) de tórax. De estos, al paciente No. 6 se le evidenció presencia de bronquiectasias, además de fibrosis pulmonar debido a su condición de base.

Un paciente fue diagnosticado con tuberculosis, con historia de cuadro febril de 2 meses de evolución, baciloscopia negativa, prueba cutánea de la tuberculina de 20 mm, estudio tomográfico de tórax con adenomegalias pre y subcarinales, cultivo de esputo negativo. Se inició tratamiento de primera línea con pirazinamida, isoniácida, y etambutol, con buena respuesta a tratamiento y culminación de esquema terapéutico.

Cinco pacientes presentaron afectación gastrointestinal, de los cuales todos presentaron enfermedad diarreica de etiología viral, 3 pacientes en otra ocasión de origen

bacteriano, y 2 fúngica. Dos pacientes se consideraron con enfermedad diarreica crónica (paciente No. 3 y 6). Se realizaron estudios anatomopatológicos gastrointestinales, con hallazgos de colitis aguda no hemorrágica (paciente No.3), y pancolitis, hiperplasia nodular reactiva (paciente No.6), considerándose como complicaciones de la enfermedad. Dos pacientes presentaron hepatomegalia, y uno en concomitancia con esplenomegalia e hígado graso con sospecha de linfoproliferación y asma alérgica.

Cuatro de los pacientes presentaron niveles de IgG por debajo del valor normal para la edad, con un nivel promedio de 679 mg/dl, rango 236 a 1576 (Tabla 5). No se encontraron los valores de de IgG al momento del diagnóstico en dos pacientes, y los datos corresponden a posterior administración de inmunoglobulina (Paciente No.1 y 3). Todos los pacientes presentaron niveles disminuidos de IgM, con un valor promedio de 22 mg/dl, rango de 10 a 32. Niveles reducidos de IgA fue evidenciado en 4/6 de los pacientes, con un promedio de 21.5 mg/dl, rango de 1 a 48. Dos presentaron niveles de IgA por debajo de 7 mg/dl.

El estudio de las poblaciones linfocitarias en los 6 pacientes, demostraron niveles de linfocitos T (LT) $CD3^+CD4^+CD8^-$, como de LT $CD3^+CD4^+CD8^-$ normales para todos los pacientes (Tabla 6). Un paciente presentó niveles de LT $CD3^+CD4^+CD8^+$ por debajo de lo normal para la edad. Cinco de los pacientes presentaron niveles disminuidos de linfocitos B (LB) $CD19^+CD20^+$. Ningún paciente presentó porcentajes $<1\%$ de LB $CD19^+CD20^+$. Niveles elevados de monocitos totales fue reportado en 3 pacientes. En un paciente (No.6) se estudió la población de monocitos $CD14^+CD45^+$, encontrándose elevado con un número de 1151 cel/ mm³. Los niveles de complemento C3 y C4 se encontraron normales en todos los pacientes, en un paciente no se determinaron los niveles.

Tabla 4. Historial de infecciones en pacientes con IDCIV.

Paciente	IRS	IRI	IGI	ITU	ITB	OMA	PA	MN	TB	MA
----------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	----	----

No. 1	0	6	0	0	1	0	0	0	0	-
No. 2	5	3	3	2	0	0	0	1	0	<i>Escherichia coli</i> , <i>Escherichia coli</i> multirresistente.
No. 3	3	0	7	0	1	1	0	0	0	-
No. 4	2	3	5	2	0	1	0	0	0	<i>Staphylococcus aureus</i> MS, <i>Staphylococcus warneri</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> .
No. 5	8	0	4	2	3	2	0	0	0	<i>Escherichia coli</i> (BLEE+).
No. 6	7	6	8	0	4	0	1	0	1	<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> MS, <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Escherichia coli</i> (BLEE+).

Nota: IRS: infección respiratoria superior, IRI: infección respiratoria inferior, IGI: infección gastrointestinal, ITU: infección del tracto urinario, ITB: infección de tejidos blandos, OMA: otitis media aguda, PA: parotiditis, MN: meningitis, TB: tuberculosis, MA: microorganismos aislados.

Fuente: Propia.

En todos los pacientes ante la sospecha diagnóstica de inmunodeficiencia asociada a bajos niveles de inmunoglobulinas se inició tratamiento de reemplazo de IgG. No todos los pacientes tuvieron acceso continuo de administración de IgG. Ningún paciente posterior al tratamiento requirió manejo hospitalario por cuadros infecciosos.

La falta de respuesta favorable al tratamiento antibiótico fue reportada en 5/6 pacientes. Un paciente recibió tratamiento antibiótico trimetropin sulfametoxazol junto a rifampicina durante 17 meses debido a osteomielitis crónica, donde fueron aislados *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (MS) y *Staphylococcus epidermidis* MS, y fue necesario manejo quirúrgico con desbridamiento, lavado y artrotomía de rodilla.

Tres pacientes presentaron sepsis (Tabla 4), con aislamiento de *Staphylococcus aureus* MS y *Escherichia Coli* multirresistente en los pacientes No.4 y No. 2, respectivamente. Todos requirieron manejo en UCI con resolución tórpidas.

Tabla 5. Niveles de inmunoglobulinas y complemento en pacientes con IDCV.

Paciente	IgA(mg/dl)	IgM(mg/dl)	IgG(mg/dl)	C3(mg/dl)	C4(mg/dl)
No. 1	46	25*	1362	95	19
No. 2	48	10*	286*	118	26
No. 3	3*	21*	1576	-	-
No. 4	11*	32*	335*	119	49
No. 5	20*	24*	281*	124	33
No. 6	1*	20*	236*	171	54

Nota. Ig: inmunoglobulina, *valores disminuidos para la edad.

Fuente: Propia.

Tabla 6. Poblaciones celulares en pacientes con IDCV.

Paciente	CD3 ⁺ CD4 ⁻ CD8 ⁻ (cel/mm3)	CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁻ (cel/mm3)	CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD4 ⁻ (cel/mm3)	CD20 ⁺ CD19 ⁺ (cel/mm3)	Monocitos totales (cel/mm3)
No. 1	211 9	998	1139	152*	700
No. 2	459 2	1673	1138	424*	1100*
No. 3	271 6	1161	1058	506*	1600*

No. 4	7	332	1786	1355	1448	600
No. 5	3	253	2016	305*	381*	1200*
No. 6	0	228	1044	957	349*	880

Nota: *valores disminuidos para la edad, +valores aumentados para la edad.

Fuente: Propia.

9. Discusión

La IDCV es la IDP sintomática más común(1), en Colombia debido a la poca detección no es posible estimar el verdadero impacto de la enfermedad en el país, considerada como una enfermedad subdiagnosticada(24). Describimos las características epidemiológicas, clínicas e inmunológicas de seis pacientes con diagnóstico de IDCV del servicio de JIR del HUHMP, centro de referencia en síndrome de infección recurrente en el departamento del Huila y sur de Colombia.

Las IDP se consideran a menudo enfermedades pediátricas, pero la IDCV se diagnostica principalmente en adultos. La edad promedio diagnóstica es de 28-33 años(29). El promedio de edad de nuestros casos fue de 3.2 años. La edad de presentación de la enfermedad puede variar, se estima que un 20% de los casos se presenta en la primera década de la vida, el restante siendo durante la tercera a cuarta década(5). Sin embargo, cohortes recientes muestran una progresión lineal, con una edad promedio de presentación de 35 años(30). Por lo tanto, puede variar dependiendo de la zona geográfica. Nuestros casos mostraron inicio de sintomatología solamente durante la primera década, debido al enfoque sobre la población pediátrica del servicio. El retraso diagnóstico promedio de 2.4 años fue mucho menos que la señalada por otros estudios con mayor número de pacientes, 6 a 8 años(31). En vista del no registro de pacientes adultos y de la severidad de los cuadros infecciosos presentados por los pacientes, su diagnóstico fue precoz.

Las causas monogénicas de la IDCV pueden presentarse en aproximadamente el 2-8% de los pacientes(9). La historia de enfermedad familiar se presenta en el 10% de los casos. En ningún paciente la historia de enfermedad familiar o causa monogénica fue confirmada.

Debido a la falta de laboratorio clínico especializado en IDP, el motivo de consulta en la totalidad de los pacientes fue infecciones a repetición, a diferencia de centros de estudios especializados donde el diagnóstico más frecuente es inmunodeficiencia humoral(32). La

distribución por sexo fue similar a lo comunicado por otros autores(1). La falla en el crecimiento normal o falla de medro, es una característica común en pacientes pediátricos con IDP. La alergia en el contexto de las IDP pueden ser comunes, pero pasa inadvertida su relación. El impacto de las enfermedades alérgicas en el espectro de las IDP varía dependiendo del estudio, siendo el asma, la rinitis y alergia a alimentos las más frecuentes. En nuestro reporte de casos, cuatro pacientes mostraron historial de atopia y cinco reportaron fallo de medro. Además, tres pacientes presentaron individualmente las siguientes enfermedades alérgicas: asma, alergia a alimentos, y retinitis alérgica.

La infección respiratoria es altamente frecuente en la IDCV, siendo la condición más frecuente antes del diagnóstico. Un estudio británico reportó que el 75% y 90% de los casos manifestaron infecciones respiratorias altas y bajas, respectivamente(33). Los principales agentes etiológicos de neumonía en pacientes con IDCV son los microorganismos encapsulados como el *Streptococcus pneumoniae*, y en menor frecuencia del género *Mycoplasma*(4). Un paciente presentó neumonía nosocomial por *Acinetobacter baumannii*, y posteriormente diagnóstico de infección por tuberculosis. La tuberculosis es una complicación infrecuente en la IDCV. Deficiencias del eje IL-12/IFN- γ ha sido ampliamente vinculado con la susceptibilidad a infección por micobacterias(34). Infecciones a repetición podrían generar este tipo de alteración. Nuestro paciente presentó principalmente adenopatías en la tomografía de tórax, baciloscopia y cultivo negativo, con prueba de tuberculina positiva y buena respuesta a tratamiento.

La infección respiratoria baja crónica puede llevar a bronquiectasias. Interesantemente, se sugiere que las bronquiectasias no están únicamente relacionadas a niveles de inmunoglobulinas en suero, y el curso clínico de las mismas puede ser independiente de la reposición de inmunoglobulinas(35). La presencia de bronquiectasias fueron evidenciadas en un paciente, las cuales persistieron posteriormente al tratamiento con inmunoglobulinas. Según

algunos autores, esto podría reflejar la relación de la presencia de bronquiectasias a complicaciones inflamatorias adicionales(35).

La diarrea es una complicación frecuente que se observa hasta el 41% de los casos. El agente causal es principalmente de las especies de *Giardia*, *Salmonella* y *Campylobacter* en la minoría de casos en los que se prueba una causa(31). En tres pacientes se aisló el microorganismo *Escherichia coli* por medio de coprocultivo asociado a gastroenteritis. Infecciones severas como meningitis, osteomielitis, y abscesos se consideran poco frecuentes. Tres pacientes reportaron cada una de estas entidades por separado, con poca respuesta a tratamiento antibiótico en osteomielitis crónica, con adicional tratamiento quirúrgico.

La infiltración granulomatosa y neumonía intersticial en un patrón denominado enfermedad pulmonar intersticial granulomatosa / linfocítica (GLILD) afecta entre el 8 a 22% de los pacientes con IDCV(36)(37). Puede presentarse en diferentes órganos, preferentemente pulmón (10%), hígado, bazo e intestino, comportándose como una enfermedad sistémica. La presencia de cambios intersticiales (granulomas no caseosos), reticulares, fibrosis o apariencia de vidrio esmerilado es común en estudios tomográficos pulmonares(38)(35). Puede confundirse con sarcoidosis, entonces la presencia de hipogammaglobulinemia debe estudiarse. Los estudios anatomopatológicos son necesarios ante sospecha de infiltración granulomatosa. Un paciente presentó cambios fibróticos y apariencia de vidrio esmerilado en pulmón. Sin embargo, se considera que el paciente cursa con fibrosis quística (FQ) de base. La asociación entre IDCV y FQ es poco común, pero ha sido reportada en casos aislados(39).

En diferentes cohortes de pacientes IDCV con molestias digestivas dentro de la evaluación histológica del colon, aproximadamente un 19% tenía granulomas, hiperplasia nodular linfoide y enfermedad inflamatoria intestinal en un 20 y 30 %, respectivamente(4)(40). Dos pacientes con enfermedad diarreica crónica con estudios histológicos mostraron signos de colitis en un caso, e hiperplasia nodular reactiva y pancolitis en otro. La enfermedad hepática

autoinmune ha sido reportada como poco frecuente en la IDCV, un paciente mostró estudios ecográficos y tomográficos consistentes con hígado graso y sospecha de linfoproliferación. La esplenomegalia se describe en el 3 a 66% de pacientes de series europeas, siendo una manifestación de linfoproliferación(30)(31). En una ocasión un paciente desarrolló esplenomegalia evidenciada al examen físico durante la consulta, con posterior estudio tomográfico de abdomen, con hallazgos que sugieren descartar enfermedad linfoproliferativa.

Las enfermedades autoinmunes afectan entre el 25-30% de los pacientes con IDCV(5). Compromete a ambos sexos por igual, y se presentan en mayor frecuencia de forma tardía y en pacientes adultos(41), e interesantemente en pacientes que no han presentado historia de infecciones recurrentes. La PTI, y la anemia hemolítica son las más frecuentes y en menor medida hipotiroidismo(7). No se evidenció algún tipo de enfermedad hematológica la totalidad de los pacientes, dos pacientes presentaron hipotiroidismo congénito sin confirmación de causa autoinmune. Con requerimiento de suplencia hormonal indefinida.

Citopenias autoinmunes, hiperplasia linfoide o esplenomegalia, y enfermedades granulomatosas, denominadas complicaciones no infecciosas, son altamente asociadas en la IDCV, y frecuentemente ocurren en el mismo paciente(5)(4)(3). En nuestro reporte de seis casos, un paciente presentó concomitancia de bronquiectasias, esplenomegalia, hepatomegalia con sospecha de enfermedad linfoproliferativa, hiperplasia nodular reactiva y pancolitis en biopsia de colon. Además, se asoció con asma alérgico y fibrosis quística. La edad de manifestación de estas condiciones fue posterior a los síntomas infecciosos y se presentaron en la segunda década de la vida. Las razones por las cuales estas condiciones ocurren juntas son desconocidas.

El diagnóstico de la IDCV se basó en los criterios de ESID (Tabla 1). Cuatro pacientes cumplieron los criterios establecidos. Aun así, el paciente No.1 con diagnóstico de SD, es importante mencionar las alteraciones inmunológicas que llevan a inmunodeficiencia en estos

pacientes, predominando la inmunodeficiencia combinada (IC). Sin embargo, debido al no compromiso de células T no se consideró una IC. Los dos pacientes que no cumplían con la totalidad de los criterios era debido principalmente a su edad inferior a 4 años. Así, entidades como la inmunodeficiencia transitoria de la infancia, selectiva de IgA, deficiencias selectivas de subtipos de IgG, entre otras, deben tenerse en cuenta durante el seguimiento. En todos los pacientes con reporte antes del inicio del tratamiento se encontraron bajos niveles de IgG. Niveles inferiores a 7mg/dl de IgA aumenta la sospecha de inmunodeficiencia IgA selectiva(42). En dos pacientes se encontraron niveles inferiores a este parámetro. Sin embargo, debido al compromiso de la población de células B y de otros isotipos de inmunoglobulinas se descartó el diagnóstico. Diferentes asociaciones han sido evidenciadas respecto a los niveles de IgM. La concentración normal de IgM ha sido reportada en el 12 al 18% de los casos, y ha sido relacionado con el desarrollo de infiltrados linfoplasmocitarios policlonales, linfomas B o hepatitis(30). La IgM aumentada se reporta en el 5 a 19% de los pacientes(30). Todos los pacientes presentaron niveles disminuidos de IgM, por lo tanto, no fue posible describir alguna relación.

La respuesta humoral específica disminuida a vacunas y disminución de células B de memoria conmutada, son estudios de extensión que aumentan la especificidad del diagnóstico(43). Sin embargo, dentro de la caracterización de los pacientes no fue llevada a cabo. La característica distintiva de la IDCV es la disfunción de las células B. Los niveles de células B pueden estar normales en el 60 a 90% de los casos. La disminución marcada de células B de memoria conmutada ha sido ampliamente descrito, acompañado por una expansión de células B (CD21^{low}) especialmente en aquellos con enfermedad autoinmune(43). Además, pacientes con IDCV que presentan niveles <1% de células B ha sido descrito en menos del 1% de los casos. (43). Cinco pacientes mostraron disminución de los valores de

células B, no fueron realizados estudios para caracterizar subpoblaciones celulares. Lo cual limita la relación de los hallazgos inmunológicos y clínica de nuestro reporte de caso.

La IDCV está acompañada por anomalías sustanciales de células T, incluyendo números reducidos, defectos de citoquinas, aumento de apoptosis y respuesta alterada a mitógenos y antígenos *in vitro*(12)(28)(10). La linfopenia afecta a las células T CD4⁺, principalmente a células T vírgenes. La evidencia de deficiencia profunda de células T (CD4⁺ cel/mm³: 2-6 años <300, 6-12 años <250, >12 años <200) sugiere un diagnóstico diferente, como la inmunodeficiencia combinada(44). Ningún paciente mostró niveles disminuidos de células T CD4⁺. Al igual que las células T CD4⁺, las células T CD8⁺ están afectadas(44). Niveles disminuidos de células T CD8⁺ han sido relacionado con manifestaciones autoinmunes(8). En un paciente se encontraron niveles disminuidos de células T CD8⁺, sin relación con complicaciones no infecciosas.

Adicionalmente, otras alteraciones celulares han sido reportadas. Los monocitos han mostrado sobre desregulación de la interleuquina (IL) IL-12(45) y un estado de hiperactivación, especialmente el subtipo intermedio, reportado en una cohorte de pacientes con complicaciones no infecciosas(14). Tres pacientes presentaron números elevados de monocitos totales para la edad, uno de ellos presentó historial de diarrea crónica con colitis evidenciada por biopsia. Interesantemente, el paciente con presencia de complicaciones no infecciosas concomitantes demostró por estudios adicionales de extensión especializados, números aumentados para la edad de monocitos CD14⁺ CD45⁺ pero con niveles totales normales. Debido a que el estudio solo fue realizado en una ocasión, puede considerarse como un evento sin correlación clínica. Aun así, se considera importante el análisis de subpoblaciones de monocitos durante el estudio de pacientes con IDCV.

El tratamiento de la IDCV se enfoca en la administración de inmunoglobulinas. Existen diferentes métodos de aplicación, intravenosa, subcutánea e intramuscular. Se prefiere el uso

subcutáneo por no requerir un ambiente hospitalario para su aplicación, sin riesgo de infección nosocomial. La terapia con inmunoglobulinas disminuye las infecciones respiratorias severas como neumonía(46). Por tanto, reducir el retraso diagnóstico es necesario, dado que el tratamiento adecuado disminuye la morbilidad. Todos los pacientes recibieron terapia con inmunoglobulina G. Las hospitalizaciones por causas infecciosas cesaron posterior al inicio del tratamiento continuo.

La sepsis es una complicación descrita en el 1.7 al 13% de las series de pacientes(47). Constituye una de las principales causas de desenlace fatal en pacientes con IDC. Tres pacientes desarrollaron sepsis sin deceso.

El pronóstico de la IDC varía dependiendo de la presencia de complicaciones no infecciosas y el acceso a tratamiento continuo de inmunoglobulinas. Se necesita en la mayoría de los casos tratamiento continuo con inmunoglobulinas, o por frecuencia de picos de síntomas infecciosos. Pacientes que desarrollan complicaciones no infecciosas el riesgo de morir se incrementa once veces respecto a los que no las desarrollan(5). Debido a que el mecanismo patogénico de estas complicaciones es desconocido, no existe un tratamiento específico.

10. Conclusiones

La IDCV es una enfermedad que afecta diferentes niveles inmunológicos y presenta una amplia variedad de manifestaciones clínicas requiriendo el completo conocimiento del personal médico sobre su existencia para lograr realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno, su estudio patogénico como la caracterización clínica de los pacientes en diferentes zonas geográficas son imperativos para el mejor entendimiento del comportamiento de la enfermedad, especialmente en nuestra región.

La IDCV se presenta frecuentemente en la edad adulta, al igual que varias IDP, principalmente de predominio humoral. Por lo tanto, se sugiere extender el estudio de este tipo enfermedades más allá de la población pediátrica. Las complicaciones no infecciosas son altamente frecuentes en pacientes con IDCV y en menor medida en otras IDP. Se recomienda ampliar estudios de tamizaje tomográficos de tórax y abdominal, endoscópicos y anatomopatológicos, para anticiparse al compromiso fatales de estas, e intentar aminorar su impacto en la enfermedad.

Referencias Bibliográficas

1. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, Teresa de la Morena M, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders HHS Public Access. J Allergy Clin Immunol Pr [Internet]. 2016 [cited 2019 Mar 12];4(1):38-59. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4869529/pdf/nihms784846.pdf>
2. Cunningham-Rundles C, Maglione PJ. Common variable immunodeficiency. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2012.
3. Gathmann B, Mahlaoui N, Gérard L, Oksenhendler E, Warnatz K, Schulze I, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2014 Jul [cited 2018 Nov 24];134(1):116-126.e11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582312>
4. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common Variable Immunodeficiency: Clinical and Immunological Features of 248 Patients. Clin Immunol [Internet]. 1999 Jul [cited 2019 Jul 25];92(1):34-48. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521661699947253>
5. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. Blood [Internet]. 2012 Feb 16 [cited 2019 Jun 10];119(7):1650-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22180439>
6. Baldovino S, Montin D, Martino S, Sciascia S, Menegatti E, Roccatello D. Common variable immunodeficiency: Crossroads between infections, inflammation and autoimmunity. Autoimmun Rev [Internet]. 2013 Jun [cited 2019 Jul 25];12(8):796-801. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23219764>

7. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2019.
8. Maglione PJ. Autoimmune and Lymphoproliferative Complications of Common Variable Immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep* [Internet]. 2016 Mar 8 [cited 2019 Mar 12];16(3):19. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11882-016-0597-6>
9. Keller MD, Jyonouchi S. Chipping away at a mountain: Genomic studies in Common Variable Immunodeficiency. 2012 [cited 2019 Mar 12]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3604038/pdf/nihms425532.pdf>
10. Kondratenko I, Amlot PL, Webster AD, Farrant J. Lack of specific antibody response in common variable immunodeficiency (CVID) associated with failure in production of antigen-specific memory T cells. MRC Immunodeficiency Group. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 1997 Apr [cited 2019 Mar 12];108(1):9-13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9097904>
11. Stagg AJ, Funauchi M, Knight SC, Webster ADB, Farrant J. Failure in antigen responses by T cells from patients with common variable immunodeficiency (CVID) [Internet]. Vol. 96, *Clin Exp Immunol*. 1994 [cited 2019 Mar 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1534526/pdf/clinexpimmunol00024-0050.pdf>
12. Ganjalikhani-Hakemi M, Yazdani R, Sherkat R, Homayouni V, Masjedi M, Hosseini M. Evaluation of the T helper 17 cell specific genes and the innate lymphoid cells counts in the peripheral blood of patients with the common variable immunodeficiency. *J Res Med Sci* [Internet]. 2014 Mar [cited 2019 Dec 16];19(Suppl 1):S30-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25002891>
13. Cambronero R, Sewell WAC, North ME, Webster ADB, Farrant J. Up-Regulation of IL-12 in Monocytes: A Fundamental Defect in Common Variable Immunodeficiency. *J*

Immunol [Internet]. 2000;164(1):488-94. Available from:
<http://www.jimmunol.org/cgi/doi/10.4049/jimmunol.164.1.488>

14. Barbosa RR, Silva SP, Silva SL, Tendeiro R, Melo AC, Pedro E, et al. Monocyte activation is a feature of common variable immunodeficiency irrespective of plasma lipopolysaccharide levels. *Clin Exp Immunol*. 2012;169(3):263-72.

15. Varzaneh FN, Keller B, Unger S, Aghamohammadi A, Warnatz K, Rezaei N. Cytokines in common variable immunodeficiency as signs of immune dysregulation and potential therapeutic targets - A review of the current knowledge. *J Clin Immunol*. 2014;34(5):524-43.

16. Martinez-Pomar N, Raga S, Ferrer J, Pons J, Munoz-Saa I, Julia M-R, et al. Elevated serum interleukin (IL)-12p40 levels in common variable immunodeficiency disease and decreased peripheral blood dendritic cells: analysis of IL-12p40 and interferon-gamma gene. *Clin Exp Immunol [Internet]*. 2006 May [cited 2018 Nov 25];144(2):233-8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16634796>

17. Charlotte Cunningham-Rundles JP. Interferon Signature in the Blood in Inflammatory Common Variable Immune Deficiency. *Comput Educ J*. 2013;14(4):62-9.

18. Berger M. Principles of and Advances in Immunoglobulin Replacement Therapy for Primary Immunodeficiency. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2008.

19. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;

20. JANEWAY CA, APT L, GITLIN D. Agammaglobulinemia. *Trans Assoc Am Physicians*. 1953;

21. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). Clin Immunol. 1999;
22. Gathmann B, Binder N, Ehl S, Kindle G. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. Clin Exp Immunol [Internet]. 2012 Mar [cited 2019 Jun 10];167(3):479-91. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2249.2011.04542.x>
23. LEIVA LE, ZELAZCO M, OLEASTRO M, CARNEIRO-SAMPAIO M, CONDINO-NETO A, COSTA-CARVALHO BT, et al. Primary Immunodeficiency Diseases in Latin America: The Second Report of the LAGID Registry. J Clin Immunol [Internet]. 2007 Jan 25 [cited 2019 Jun 10];27(1):101-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17191150>
24. Reporte epidemiológico de inmunodeficiencias primarias en el Centro Jeffrey Modell de Colombia: 1987-2017. Rev Alerg México. 2018;
25. Vázquez E, Villada F, Orrego JC, Franco JL. Espectro de las inmunodeficiencias primarias en Colombia: reporte del Centro Nacional de Referencia Jeffrey Modell para diagnóstico e investigación en inmunodeficiencias primarias (CJM-UDEA). Iatreia. 2013.
26. Hernández-Martínez C, Espinosa-Rosales FJ, Espinosa-Padilla SE, Hernández-Martínez AR, Blancas-Galicia L. Conceptos básicos de las inmunodeficiencias primarias. Rev Alerg México. 2016;
27. Fernández Romero DS, Juri MC, Paolini M V., Malbrán A. Inmunodeficiencia común variable. Epidemiología y manifestaciones clínicas en 69 pacientes. Med. 2013;73(4):315-23.

28. Stagg AJ, Funauchi M, Knight SC, Webster AD, Farrant J. Failure in antigen responses by T cells from patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* [Internet]. 1994 Apr [cited 2019 Mar 12];96(1):48-53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8149665>
29. The French national registry of primary immunodeficiency diseases. *Clin Immunol*. 2010;
30. Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, et al. Common Variable immunodeficiency disorders: Division into distinct clinical phenotypes. *Blood*. 2008;
31. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2007;
32. Fernandez Romero DS, Maria CJ, Maria VP, Malbran A. Inmunodeficiencias humorales un estudio en tres centros de inmunologia clinica de adultos en la ciudad de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)*. 2011;
33. Hermaszewski RA, Webster ADB. Primary hypogammaglobulinaemia: A survey of clinical manifestations and complications. *QJM*. 1993;
34. Ramirez-Alejo N, Santos-Argumedo L. Innate defects of the IL-12/IFN- γ axis in susceptibility to infections by mycobacteria and salmonella. *Journal of Interferon and Cytokine Research*. 2014.
35. Bang TJ, Richards JC, Olson AL, Groshong SD, Gelfand EW, Lynch DA. Pulmonary manifestations of common variable immunodeficiency. *Journal of Thoracic Imaging*. 2018.

36. Tanaka N, Kim JS, Bates CA, Brown KK, Cool CD, Newell JD, et al. Lung diseases in patients with common variable immunodeficiency: Chest radiographic, and computed tomographic findings. *J Comput Assist Tomogr*. 2006;
37. Ardeniz Ö, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol*. 2009;
38. Yazdani R, Abolhassani H, Asgardoost M, Shaghghi M, Modaresi M, Azizi G, et al. Infectious and Noninfectious Pulmonary Complications in Patients With Primary Immunodeficiency Disorders. *J Investig Allergol Clin Immunol* [Internet]. 2017 Jul 21 [cited 2019 Jul 25];27(4):213-24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28731410>
39. Sikora MM, Bansal R, El-Dahr JM. CYSTIC FIBROSIS AND ASSOCIATED COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY. *J Investig Med*. 2007;
40. Ardeniz Ö, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* [Internet]. 2009 Nov [cited 2019 Jul 25];133(2):198-207. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19716342>
41. Sanchez LA, Maggadottir SM, Pantell MS, Lugar P, Rundles CC, Sullivan KE, et al. Two Sides of the Same Coin: Pediatric-Onset and Adult-Onset Common Variable Immune Deficiency. *J Clin Immunol*. 2017;
42. Lougaris V, Sorlini A, Monfredini C, Ingrassiotta G, Caravaggio A, Lorenzini T, et al. Clinical and Laboratory Features of 184 Italian Pediatric Patients Affected with Selective IgA Deficiency (SIgAD): a Longitudinal Single-Center Study. *J Clin Immunol*. 2019;
43. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, et al. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. 2008 [cited 2019 Mar 12]; Available from: www.esid.org

44. Giovannetti A, Pierdominici M, Mazzetta F, Marzali M, Renzi C, Mileo AM, et al. Unravelling the Complexity of T Cell Abnormalities in Common Variable Immunodeficiency. *J Immunol*. 2007;
45. Cambronero R, Sewell WA, North ME, Webster AD, Farrant J. Up-regulation of IL-12 in monocytes: a fundamental defect in common variable immunodeficiency. *J Immunol* [Internet]. 2000 Jan 1 [cited 2018 Nov 25];164(1):488-94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10605046>
46. Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2002 Jun [cited 2019 Jul 25];109(6):1001-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12063531>
47. Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, Malphettes M, Mouillot G, Jaussaud R, et al. Infections in 252 Patients with Common Variable Immunodeficiency. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008 May 15 [cited 2019 Jul 25];46(10):1547-54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18419489>

Anexos

Anexo A. Consentimiento informado para participar en estudio de investigación médica

	FORMATO	
	CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA	FECHA DE EMISIÓN: ABRIL 2018
		VERSIÓN: 02
		CÓDIGO: GDI-INV-F-001H
		PÁGINA: 1 de 4

Título del proyecto de investigación:	Monocitos productores de interleucina 12 y células linfoides innatas productoras de INF- γ en Inmunodeficiencia Común Variable
Nombre del investigador principal:	Jairo Antonio Rodríguez Rodríguez
Sede donde se realiza el estudio:	Universidad Surcolombiana
Nombre del paciente:	

A usted se le está invitando a participar en el estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad de preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

1. Objetivo del estudio:

Determinar la capacidad de los monocitos productores de interleucina (IL)-12 de estimular la producción de Interferón (IFN)- γ por parte de las células linfoides innatas (LIC3) in vitro, de pacientes con inmunodeficiencia común variable.

2. Justificación del estudio:

El tratamiento estándar de la inmunodeficiencia es el reemplazo de la inmunoglobulina. Sin embargo, este tratamiento actual no previene las complicaciones inflamatorias no infecciosas que están presentes en aproximadamente la mitad de los pacientes, por lo que una nueva perspectiva sobre su causa subyacente es importante para el enfoque de otros tratamientos.

3. Beneficios del estudio:

El presente proyecto no beneficiará el curso clínico de la enfermedad del paciente, ni tampoco apoyará o retribuirá financieramente a la institución, solo es para fines académicos, por tanto, el único beneficio que conllevará, será ayudar a un mejor entendimiento de la enfermedad.

4. Procedimientos del estudio

Si usted accede a la participación de su hijo(a) en este estudio, se le pedirá acceso a la historia clínica, en algunos casos responder preguntas, se tomará una muestra de sangre venosa de su hijo(a) de aproximadamente 5 mililitros, en la cual posteriormente en el laboratorio de inmunovirología de la Universidad Surcolombiana se realizará el análisis de las poblaciones celulares y niveles de citoquinas en suero, por medio de citometría de flujo y ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima (ELISA), respectivamente. La muestra será tomada por parte

	FORMATO	
		FECHA DE EMISIÓN: ABRIL 2018
	CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA	VERSIÓN: 02
		CÓDIGO: GDI-INV-F-001H
		PÁGINA: 2 de 4

del personal de junta de infección recurrente. Derivados de la muestra podrían ser conservados y usados en estudios posteriores.

5. Riesgos asociados al estudio:

La participación en este estudio representa riesgo mínimo para la salud e integridad de su hijo(a) y las molestias y efectos adversos estarán representados exclusivamente por la toma de muestra referida en el procedimiento que pueden incluir dolor mínimo, infecciones, sangrado y/o hematomas (morados).

8. Aclaraciones: Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria. No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad. No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio. No recibirá pago por su participación. En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable. La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Si tiene alguna pregunta o si desea alguna aclaración por favor comunicarse con el(la) Doctor(a) Jairo Rodríguez al teléfono 316 53 93070 y/o con el(la) Doctor(a) Sebastian Castro al teléfono 3167935090 (como mínimo 2 personas). Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar el consentimiento informado que forma parte de este documento.

	FORMATO	
		FECHA DE EMISIÓN: ABRIL 2018
	CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA	VERSIÓN: 02
		CÓDIGO: GDI-INV-F-001H
		PÁGINA: 3 de 4

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____, identificado con cédula de ciudadanía número _____ expedida en la ciudad de _____, he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido contestadas de manera satisfactoria por el investigador que me entrevistó. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos, por lo tanto, deseo participar voluntariamente en el proyecto de investigación.

Nombres y Apellidos del Participante

Nombre del Testigo

Firma del Participante
C.C.

Firma del Testigo
C.C.

Esta parte debe ser completada por el investigador o su responsable. He explicado a la persona _____ el propósito de la investigación, le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implican su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apegó a ella (Resolución 8430 de 1993) una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del Investigador
C.C.
Fecha:

	FORMATO	
		FECHA DE EMISIÓN: ABRIL 2018
	CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA	VERSIÓN: 02
		CÓDIGO: GDI-INV-F-001H PÁGINA: 4 de 4

DESISTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____, identificado con cedula de ciudadanía número _____ expedida en la ciudad de _____ he participado voluntariamente en el estudio en mención hasta el día de hoy (dd/mm/aaaa), donde haciendo uso de mi derecho de retirarme voluntariamente en cualquier fase del desarrollo del estudio, sin que esto ocasione ningún tipo de represalia contra mí, decido a partir de este momento no participar más en esta investigación, siendo expuestos mis motivos de desistimiento a continuación:

Como constancia del desistimiento en la participación de este estudio firman a continuación:

Firma de la persona que desiste de su participación en el estudio

C.C.

Fecha:

Firma del testigo (si aplica)

C.C.

Fecha:

Firma de uno de los investigadores

C.C.

Fecha:

Anexo B. Acuerdo de confidencialidad para investigadores.

	FORMATO	
	ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES	FECHA DE EMISIÓN: ABRIL 2018
		VERSIÓN: 02
		CÓDIGO: GDI-INV-F-001G
		PÁGINA: 1 de 2

Yo, Jairo Antonio Rodríguez, identificado con cédula de ciudadanía número 79320922 expedida en la ciudad de Bogotá como investigador principal del proyecto monocitos productores de IL-12 y células linfoides innatas productoras de INF- γ en inmunodeficiencia común variable que se realizará en la E.S.E. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, me comprometo a:

1. Mantener total confidencialidad del contenido de las historias clínicas y de todo tipo de información que sea revisada sobre los pacientes que participarán en el estudio a realizar.
2. Velar porque los coinvestigadores y demás colaboradores en esta investigación guarden total confidencialidad del contenido de las historias clínicas revisadas y de todo tipo de información.
3. Mantener en reserva y no divulgar ningún dato personal de las historias clínicas u otros documentos revisados.
4. Obtener de las historias clínicas solamente los datos necesarios de acuerdo con las variables que se van analizar en el trabajo.
5. Utilizar los datos recolectados solamente para el cumplimiento de los objetivos de esta investigación y no de otras subsiguientes.
6. Ser responsable y honesto en el manejo de las historias clínicas y de todo documento que se revise y que esté bajo custodia de la E.S.E. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.
7. Continuar guardando la confidencialidad de los datos y respetando todos los puntos de este acuerdo aun después de terminado el proyecto de investigación.
8. Asumir la responsabilidad de los daños, prejuicios y demás consecuencias profesionales civiles y /o penales a que hubiere lugar en el caso de faltar a las normas éticas y legales vigentes para la realización de investigación con seres humanos.

Por medio de la presente acepto y estoy de acuerdo con las condiciones y provisiones contenidas en este documento. En prueba de ello, se firma a los 15 días, del mes de Marzo del año 2019.

NOMBRE DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL: Jairo Antonio Rodríguez MD,MsC,PhD.



FIRMA

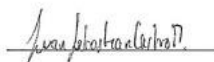
C.C. 79320922

Teléfono: 316 53 93070

Email: jrodriguez@usco.edu.co

Los coinvestigadores, identificados como aparece al pie de su firma, aceptan igualmente todos los puntos contenidos en este acuerdo.

NOMBRE COINVESTIGADOR: Juan Sebastián Castro Trujillo.



FIRMA

C.C. 1075310924

Teléfono: 3187935090

Email: sebastiancastr3@hotmail.com

Soporte legal: De acuerdo con la Política de Seguridad de la Información de la E.S.E Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo y el Gerente y sus colaboradores se comprometen a buenas prácticas en la gestión de los aspectos organizativos de la Seguridad de la Información, del uso, el mantenimiento y la protección de los datos, la información y los activos relacionados siguiendo las pautas establecidas en la norma ISO 27001.

Referente a cumplir con los lineamientos éticos establecidos según la Resolución N° 008430 de 1993, "Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud".

Anexo C. Acta de aprobación N° 002-005 comité de ética, bioética e investigación HUHMP.

	FORMATO	
		FECHA DE EMISIÓN: MARZO 2018
	ACTA DE APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA, BIOÉTICA E INVESTIGACIÓN	VERSIÓN: 01
		CÓDIGO: GDI-INV-F-001A
		PÁGINA: 9 de 10

ACTA DE APROBACIÓN N° 002-005

Fecha en que fue sometido a consideración del Comité: 19 de Marzo del 2019.

Nombre completo del Proyecto: "MONOCITOS PRODUCTORES DE IL-12 Y CÉLULAS LINFOIDES INNATAS PRODUCTORES DE INF- γ EN INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE".

Enmienda revisada: Ninguna.

Sometido por: Investigador Jairo Rodríguez R. y Co-investigador Sebastián Castro.

El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo constituyó mediante la Resolución N° 875 del 24 de octubre de 2013 el Comité de Ética, Bioética e Investigación dando cumplimiento a la Resoluciones 8430 de 1993 y 2378 del 2008, actos administrativos expedidos por el Ministerio de la Protección Social, lo mismo que para obedecer lo dispuesto por la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO.

El Comité de Ética, Bioética e Investigación certifica que:

1. Sus miembros revisaron los siguientes documentos del presente proyecto.

- a. ☒ Resumen del proyecto.
- b. ☐ Protocolo de Investigación.
- c. ☒ Formato de Consentimiento Informado.
- d. ☐ Protocolo de Evento Adverso.
- e. ☒ Formato de recolección de datos.
- f. ☐ Folleto del Investigador (si aplica).
- g. ☐ Resultado de evaluación por otros comités (si aplica).
- h. ☒ Acuerdo de Confidencialidad para Investigadores.

2. El Comité consideró que el presente estudio: es válido desde el punto de vista ético, la investigación se considera de riesgo mínimo para las personas que participan. La investigación se ajusta a los estándares de buenas prácticas clínicas.

3. El Comité considera que las medidas que están siendo tomadas para proteger a los sujetos del estudio son las adecuadas.

4. El comité puede ser convocado por solicitud de alguno de los miembros que lo conforman o de las directivas institucionales para revisar cualquier asunto relacionado con los derechos y el bienestar de los sujetos involucrados en este estudio.

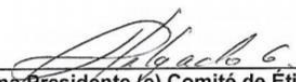
	FORMATO	
		FECHA DE EMISIÓN: MARZO 2018
	ACTA DE APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA, BIOÉTICA E INVESTIGACIÓN	VERSIÓN: 01
		CÓDIGO: GDI-INV-F-001A
		PÁGINA: 10 de 10

5. El investigador principal deberá:

- a. Informar cualquier cambio que se proponga introducir en el proyecto, estos cambios no podrán ejecutarse sin la aprobación previa del comité de ética bioética e investigación de la Institución excepto cuando sea necesario que comprometa la vida del participante del estudio.
- b. Avisar cualquier situación imprevista que considere que implica riesgo para los sujetos o la comunidad o el medio en el cual se lleva a cabo el estudio.
- c. Poner en conocimiento al Comité de toda información nueva, importante respecto al estudio, que pueda afectar la relación riesgo / beneficio de los sujetos participantes.
- d. Informar de la terminación prematura o suspensión del proyecto explicando las causas o razones.
- e. Comprometerse a realizar una retroalimentación en el servicio donde se efectuó la investigación para presentar los resultados del estudio una vez finalizado el proyecto.
- f. Realizar el informe final de la investigación el cual se debe entregar al Comité en un plazo máximo de un mes después de terminada la investigación.
- g. Presentar un informe anual del proyecto si el tiempo para su desarrollo es superior a un año.
- h. Comprometerse con hacer entrega de un artículo publicado en una revista indexada, refiriendo al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo como entidad participante y patrocinadora de la investigación.
- i. Informar de manera escrita al Comité de Ética, Bioética e Investigación del Hospital Universitario H.M.P si el proyecto avalado va a participar en un evento académico.

Entiendo y acepto las condiciones anteriormente mencionadas por el Comité de Ética, Bioética e Investigación.

Nombre del Investigador: Jairo Rodríguez R.


 Firma Presidente (e) Comité de Ética,
 Bioética e Investigación