



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

**SISTEMA DE POSGRADO**

**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD  
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

**TEMA:**

**Caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes  
pediátricos con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria  
atendidos en Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde  
en el período 2017-2022.**

**AUTOR:**

**Yánez Lema Gilda Lissette**

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de:**

**ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**TUTOR:**

**Cedeño Martínez Miguel Ángel**

**Guayaquil, Ecuador**

**20 de septiembre del 2023**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**SISTEMA DE POSGRADO**  
**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD**  
**ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

**CERTIFICACIÓN**

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **YÁNEZ LEMA GILDA LISSETTE**, como requerimiento para la obtención del título de **Especialista en Pediatría**.

**TUTOR**

f. \_\_\_\_\_

**DR. CEDEÑO MARTINEZ MIGUEL ÁNGEL**

**DIRECTOR DEL PROGRAMA**

f. \_\_\_\_\_

**DRA. VINCES BALANZATEGUI LINNA**

**Guayaquil, 20 de septiembre del 2023**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**SISTEMA DE POSGRADO**  
**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD**  
**ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

**DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD**

Yo, **Yáñez Lema Gilda Lissette**

**DECLARO QUE:**

El Trabajo de Titulación, **Caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes pediátricos con diagnóstico de Inmunodeficiencia Primaria atendidos en Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde en el período 2017-2022**, previo a la obtención del título de **Especialista en Pediatría**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

**Guayaquil, 20 de septiembre del 2023**

**EL AUTOR (A)**

f. \_\_\_\_\_  
**Yáñez Lema Gilda Lissette**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**SISTEMA DE POSGRADO**  
**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD**  
**ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

**AUTORIZACIÓN**

**Yo, Yánez Lema Gilda Lissette**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes pediátricos con diagnóstico de Inmunodeficiencia Primaria atendidos en Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde en el período 2017-2022**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

**Guayaquil, 20 de septiembre del 2023**

**EL (LA) AUTOR(A):**

f. \_\_\_\_\_  
**Yánez Lema Gilda Lissette**

# REPORTE URKUND

## Document Information

Analyzed document	Tesis Pediatría Inmunodeficiencias Primarias Gilda Yáñez. Revisión URKUND.pdf (D173342651)
Submitted	9/1/2023 8:55:00 PM
Submitted by	
Submitter email	gigi2492@hotmail.com
Similarity	4%
Analysis address	posgrados.medicina.ucsg@analysis.arkund.com

## Sources included in the report

<b>W</b>	URL: <a href="https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/congreso2020/311-320_inm...">https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/congreso2020/311-320_inm...</a> Fetched: 6/20/2022 7:37:55 PM	 5
<b>SA</b>	<b>Inmunodeficiencias congénitas del sistema adaptativo (texto).pdf</b> Document: Inmunodeficiencias congénitas del sistema adaptativo (texto).pdf (D104029119)	 1
<b>SA</b>	<b>TESIS 2(28-07-21) Andrade.docx</b> Document: TESIS 2(28-07-21) Andrade.docx (D110856697)	 2
<b>SA</b>	<b>1. ANDRADE AGUILAR.docx</b> Document: 1. ANDRADE AGUILAR.docx (D112673682)	 2

## Entire Document

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA ATENDIDOS EN HOSPITAL DE NIÑOS DR. ROBERTO GILBERT ELIZALDE EN EL PERÍODO 2017-2022. AUTOR: Gilda Lissette Yáñez Lema. Residente de Pediatría. INTRODUCCIÓN La sobrevivencia del ser humano, se basa de forma esencial, en la lucha continua hacia los agresores mínimamente detectables, y la capacidad de prevenir enfermedades, en el caso de los vertebrados, contamos con el sistema inmunitario el cual tiene la capacidad de distinguir entre células propias y ajenas al organismo, y cuando se detecta una amenaza su función principal consiste en lanzar un ataque inmediato hacia el agresor [1]. La inmunidad sistémica puede ser innata o adaptativa. La inmunidad innata, se caracteriza por presentar reacciones rápidas inespecíficas, que implica el reclutamiento de leucocitos por citocinas, la activación de células inmunes y la eliminación de patógenos. La inmunidad adaptativa actúa a través de la secreción de anticuerpos específicos generados en respuesta a antígenos, consiguiendo reducir o prevenir la proliferación de microorganismos. (2) Las inmunodeficiencias primarias (IDP) comprenden un grupo de defectos hereditarios ocasionados por defectos en variantes germinales en genes individuales, lo que ocasiona alteración del desarrollo o función del sistema inmunológico de las ramas innatas o adaptativas del sistema inmunitario que conducen a un aumento en la incidencia, frecuencia o severidad de infecciones y/o disregulación inmunológica, además de su asociación con afectaciones medulares que pueden comprender malignidad. [3] Sus variadas formas de presentación se deben a la afectación puntual del sistema inmunitario, ya que puede haber defectos de la inmunidad adaptativa, estos abarcan inmunodeficiencias combinadas y los síndromes de deficiencia de anticuerpos que conlleva a infecciones sino pulmonares recurrentes con aislamiento de bacterias encapsuladas como Haemophilus influenzae tipo B o Streptococcus pneumoniae, o

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios, mi guía, mi fuente de fe.

A mi mamá por su amor infinito y su apoyo incondicional.

A mi tutor Dr. Miguel Cedeño por sus enseñanzas y gran motivación.

A Byron por ser siempre mi compañero de ciencia, mi amigo leal y mi hermano de corazón.

## **DEDICATORIA**

A todos los niños que requieran mi compromiso humanitario y profesional, a todas las madres y padres que son el reflejo del amor más puro que Dios nos dio.  
A Milton, por enseñarme de la bondad del corazón, el don de la inocencia y la gratitud.

# ÍNDICE

RESUMEN.....	X
ABSTRACT .....	XI
1. INTRODUCCIÓN.....	2
2. ANTECEDENTES.....	4
3. JUSTIFICACIÓN .....	5
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	6
6. OBJETIVOS .....	7
6.1 OBJETIVO GENERAL .....	7
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	7
7. MARCO TEÓRICO .....	8
7.1 DEFINICIÓN .....	8
7.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	8
7.3 PRESENTACIÓN CLÍNICA .....	10
7.4 CLASIFICACIÓN.....	13
7.4.1 INMUNODEFICIENCIAS QUE AFECTAN LA INMUNIDAD HUMORAL Y CELULAR.....	14
7.4.2 INMUNODEFICIENCIAS CON SÍNDROMES BIEN DEFINIDOS.....	16
7.4.3 DEFICIENCIAS PREDOMINANTEMENTE DE ANTICUERPOS.....	18
7.4.3 ENFERMEDADES DE DESREGULACIÓN INMUNE.....	22
7.4.4 DEFECTOS CONGÉNITOS DE FAGOCITOS: EN NÚMERO Y/O FUNCIÓN .....	22
7.4.5. ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA .....	23
7.4.6 DEFECTOS EN LA INMUNIDAD INNATA .....	24
7.4.7 DESÓRDENES AUTOINFLAMATORIOS .....	24
7.4.8 DEFECTOS EN EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO.....	24
7.5 TRATAMIENTO .....	25
7.6 SUPERVIVENCIA .....	26
8. METODOLOGÍA.....	27
8.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	27
8.2. NIVEL DE INVESTIGACIÓN: .....	27
8.3. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN:.....	27
8.4. POBLACIÓN DE ESTUDIO:.....	27
8.5. METODO DE RECOGIDA DE DATOS.....	28
8.6. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES .....	30
8.7. ENTRADA Y GESTIÓN DE LOS DATOS.....	35



9. RESULTADOS .....	35
9.1 Descripción epidemiológica.....	36
9.2 Descripción clínica .....	39
9.3 TIPOS DE IDP .....	443
9.4 Diagnóstico clínico y uso de métodos complementarios.....	44
9.5 TRATAMIENTO .....	46
10. DISCUSIÓN.....	48
11. CONCLUSIONES .....	550
12. RECOMENDACIONES .....	52
13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53
14. ANEXOS.....	58

## RESUMEN

Las alteraciones del sistema inmune, pueden ser primarias o secundarias, las inmunodeficiencias primarias (IDP) constituyen defectos intrínsecos en una o más proteínas del sistema inmune celular o humoral, generando un grupo amplio y heterogéneo de patologías, hereditarias, en su mayoría autosómicas recesivas, con manifestaciones clínicas presentes incluso desde el nacimiento, entre las que se mencionan recurrencia y susceptibilidad anómala de infecciones, autoinmunidad, enfermedades autoinflamatorias, alergia, falla de médula ósea y/o malignidad. El Comité de expertos de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas, última revisión del 2022 ha descrito 485 errores innatos de la inmunidad, con una baja prevalencia, no obstante, su gravedad y alto riesgo de mortalidad requieren que su abordaje clínico se base en instrumentos de diagnóstico que permitan su detección temprana. Actualmente se ha optimizado en base a los conocimientos clínicos de los defectos moleculares y celulares de este grupo de enfermedades, siendo necesario su sospecha para lograr un diagnóstico oportuno y tratamiento eficaz en algunos casos.

**Palabras Claves:** Inmunodeficiencias primarias, Inmunidad, Enfermedades del Sistema Inmune, Inmunoglobulinas, Genética, Herencia.

## ABSTRACT

The alterations of the immune system can be primary or secondary, being the primary immunodeficiencies (PID) intrinsic defects in one or more proteins of the cellular or humoral immune system, generating a wide and heterogeneous group of hereditary pathologies, mostly autosomal recessive, with clinical manifestations present even from birth, including recurrence and abnormal susceptibility to infections, autoimmunity, autoinflammatory diseases, allergy, bone marrow failure and/or malignancy. According to the latest review of the 2022 Committee of experts of the International Union of Immunological Societies, 485 inborn errors of immunity have been described, having a low prevalence, but their severity and high mortality risk require that its clinical approach be based on diagnostic instruments that allow its early detection. Currently, the diagnosis has been optimized according to the clinical knowledge of the molecular and cellular defects of this group of diseases, its suspicion being necessary, which would lead to a timely diagnosis and effective treatment in some cases.

**Keywords:** Primary immunodeficiencies, Immunity, Immune System Diseases, Immunoglobulins, Genetics, Heredity.

# 1. INTRODUCCIÓN

La sobrevivencia del ser humano, se basa de forma esencial en la lucha continua hacia los agresores mínimamente detectables, y la capacidad de prevenir enfermedades, en el caso de los vertebrados, contamos con el sistema inmunitario el cual tiene la capacidad de distinguir entre células propias y ajenas al organismo, y cuando se detecta una amenaza su función principal consiste en lanzar un ataque inmediato hacia el agresor (1).

La inmunidad sistémica puede ser innata o adaptativa. La inmunidad innata, se caracteriza por presentar reacciones rápidas inespecíficas, que implica el reclutamiento de leucocitos por citocinas, la activación de células inmunes y la eliminación de patógenos. La inmunidad adaptativa actúa a través de la secreción de anticuerpos específicos generados en respuesta a antígenos, consiguiendo reducir o prevenir la proliferación de microorganismos (2).

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) comprenden un grupo de defectos hereditarios ocasionados por defectos en variantes germinales en genes individuales, lo que ocasiona alteración del desarrollo o función del sistema inmunológico de las ramas innatas o adaptativas del sistema inmunitario que conducen a un aumento en la incidencia, frecuencia o severidad de infecciones y/o desregulación inmunológica, además de su asociación con afectaciones medulares que pueden comprender malignidad (3).

Sus variadas formas de presentación se deben a la afectación puntual del sistema inmunitario, ya que puede haber defectos de la inmunidad adaptativa, estos abarcan inmunodeficiencias combinadas y los síndromes de deficiencia de anticuerpos que conlleva a infecciones sino pulmonares recurrentes con aislamiento de bacterias encapsuladas como *Haemophilus influenzae* tipo B o *Streptococcus pneumoniae*, o anomalías en la inmunidad innata, como defectos de los fagocitos, la vía del complemento que ocasiona infecciones recurrentes por *Neisseria* (por afectación del complejo de ataque a la membrana, C 5-9) o la

señalización mediada por el receptor tipo toll que conlleva a infecciones virales o bacterianas piógenas recurrentes, incluso sin la presencia de una respuesta inflamatoria significativa. Las infecciones virales, fúngicas o protozoarias frecuentes sugieren deterioro de los linfocitos T. Múltiples infecciones cutáneas por *Staphylococcus* e infecciones fúngicas pueden implicar disfunción de neutrófilos o el síndrome de hiper-IgE (4).

## 2. ANTECEDENTES

Han transcurrido aproximadamente 70 años desde la primera descripción de una IDP, que correspondía a la agammaglobulinemia de Bruton (5). Sin embargo, en la última década se han descrito nuevos defectos genéticos asociados a IDP, mucho de esto es asociado a la secuenciación genética en auge, sobretodo, el análisis de exoma o genoma completo. El comité de la OMS describió más de 400 trastornos de este tipo (6). Esta revolución de la secuenciación ha tenido profundos beneficios (y algunas desventajas) para los pacientes y sus médicos, así como los científicos que buscan identificar nuevos trastornos, ofreciendo conocimientos únicos sobre el funcionamiento del sistema inmunológico (7).

Los beneficios superpuestos de la confirmación genética para los pacientes incluyen la certeza de diagnóstico, perspectivas de pronóstico y tratamientos específicos, lo que ha dado paso a la era de medicina personalizada. La identificación de una mutación de ganancia por función de PIK3CD, por ejemplo, puede dar lugar a tratamientos específicos como idelalisib además de la administración de inmunoglobulinas ya sean por vía subcutánea o intravenosa.

Con el rápido aumento en el descubrimiento de nuevos defectos genéticos, ha habido un movimiento para nombrar estas condiciones errores congénitos de inmunidad (IEI). La definición de innato es ser parte de la naturaleza más íntima de una persona o cosa y los sinónimos incluyen congénita, hereditaria. Innato por lo tanto implica que estas condiciones son genéticas y heredadas, que se transmitirá a las generaciones futuras. Los errores en este contexto infieren mutaciones, que son patógenas y subyacen al fenotipo del paciente (8).

### **3. JUSTIFICACIÓN**

Al determinar una prevalencia local de estas patologías, se contribuiría a la epidemiología global de las mismas a nivel nacional, que no es conocida, además de determinar, que tipos de IDP son las más frecuentes en nuestra población, lo que permitirá determinar una caracterización genética local. Así como conocer sus manifestaciones clínicas, y de sospecha temprana, útil para el médico pediatra quien atiende en primera línea a estos pacientes, y ante la sospecha diagnóstica logra la derivación oportuna al médico inmunólogo, quien determinará los estudios requeridos para su diagnóstico y tratamiento específico.

## **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El subdiagnóstico de las IDP, así como de sus características clínicas y de laboratorio inciden en la falta de estadísticas locales; establecer su prevalencia en los pacientes que se atienden en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde, contribuirá a una base de datos epidemiológica que pueda ser comparable con los datos encontrados en Latinoamérica.

## **5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la prevalencia y características clínicas y epidemiológicas de las inmunodeficiencias primarias en pacientes pediátricos en el Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde, en el período 2017-2022?



## **6. OBJETIVOS**

### **6.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar las características clínicas y epidemiológicas de las inmunodeficiencias primarias en pacientes pediátricos en el Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde, en el período 2017-2022.

### **6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Establecer la prevalencia de pacientes pediátricos con inmunodeficiencias primarias en el Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde en el período 2017-2021
2. Identificar los síntomas, y características fenotípicas y de laboratorio manifestado en cada una de las IDP diagnosticadas.
3. Presentar cuales son los tipos de inmunodeficiencias primarias que se han diagnosticado en el Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde.
4. Estimar el porcentaje de mortalidad de la población atendida en el Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde durante el período 2017-2022 con diagnóstico de inmunodeficiencias primarias.

## 7. MARCO TEÓRICO

### 7.1 DEFINICIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) representan un espectro heterogéneo de enfermedades que predisponen a infecciones recurrentes, alergias, y autoinmunidad (9). Las IDP son defectos hereditarios de las ramas innatas o adaptativas del sistema inmunitario que conducen a un aumento en la incidencia, frecuencia o gravedad de las infecciones y/o desregulación inmunitaria (4).

Las manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas en función del defecto inmunológico. La sospecha clínica se establece por la elevada susceptibilidad a las infecciones, con repercusión en el desarrollo pondoestatural del niño, especialmente en las formas graves. Otras manifestaciones clínicas pueden ser dermatosis (eccemas, exantemas, telangiectasias), citopenias, diarrea crónica, abscesos u osteomielitis recurrentes. Otros datos a recoger en la anamnesis ante la sospecha de una inmunodeficiencia es en primer lugar la historia familiar de procesos similares o fallecidos a temprana edad por infecciones graves, y también la tolerancia a las inmunizaciones, ya que pueden presentar reacciones adversas frente a vacunas de virus vivos atenuados (10).

### 7.2 EPIDEMIOLOGÍA

A partir de 1952, año en que Brutton describió por primera vez la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, se han descrito distintas formas de IDP, así como la identificación de los genes responsables de los diferentes fenotipos que caracterizan a estos trastornos. La prevalencia reportada varía entre países y sus regiones, esto se explica por el escaso conocimiento de estas enfermedades y la falta de diagnóstico y registro epidemiológico (11).

Hasta el 2020 de acuerdo a lo descrito por la OMS se reconocía 300 tipos de IDP (12), sin embargo, en la actualidad, de acuerdo a la última revisión del 2022 del Comité de expertos de la Unión Internacional de sociedades inmunológicas, se han descrito 485 errores innatos de la inmunidad (6). De acuerdo a lo publicado por Mitsui, en estudios recientes se reporta una prevalencia de >400 genes causantes de las IDP, por lo que el análisis juega un papel indispensable en la confirmación del diagnóstico, así como en la selección del tratamiento, el mismo que incluye el uso de trasplantes de células madre hematopoyéticas, terapia génica y agentes biológicos (13).

Un factor genético relevante en la presentación de las inmunodeficiencias primarias, comprende el mosaicismo genético, el mismo que se refiere a un individuo que se ha desarrollado a partir de un cigoto único pero que porta dos o más tipos de células con diferentes genotipos. Este fenómeno se deriva de mutaciones poscigóticas, que puede ocurrir durante el desarrollo embrionario o durante la vida posnatal. Basado en la distribución de los tejidos, el mosaicismo genético se clasifica en tres tipos: mosaicismo gonadal, gonosomal, y somático; dentro de las patologías afectas, se mencionan: la combinación grave ligada al cromosoma X inmunodeficiencia (X-SCID), activación de la recombinación deficiencia del gen 1 (RAG1), deficiencia de CD3z (16–19) y Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) (14).

Aproximadamente 1/8000 a 10000 individuos tienen una IDP genética o congénita que afecta su salud, lo que representa aproximadamente 10 millones de personas en el mundo, sin considerar que del 70 al 90 % permanecen sin diagnóstico (12), lo que nos indica que existe un subregistro en la mayoría de los países.

En diferentes países de Europa y Asia se reporta una prevalencia de errores innatos del sistema inmunitario entre 1:8500 y 1:100,000. (15).

En pacientes sintomáticos, la incidencia varía de 1:10 000 a 1:20 000 y la prevalencia es de 1:10 000 a 1:12 000 en la población general; en población con consanguinidad, su incidencia puede ser mayor (12).

Según la actualización del registro Europeo de Inmunodeficiencias Primarias España y Francia son los países con mayor prevalencia de IDP, con una incidencia de 1/10.000 recién nacidos vivos. En Noruega la tasa llega a 6,8/100.000 habitantes, mientras en Australia, la tasa disminuye a 2,8/100.000 habitantes, pero no incluye afectaciones como déficit de IgA ni de complemento (12). En Latinoamérica el diagnóstico de IDP representa un reto, en Perú solo se reporta 1 caso por cada 516 000 habitantes (12), en Brasil es de 1:146 000 y en México de 1:98 0000 nacidos vivos (16). Aunque se reporte una baja prevalencia, su gravedad y alto riesgo de mortalidad requieren que su abordaje clínico se base en instrumentos de diagnóstico que permitan su detección temprana. De acuerdo a lo descrito en población caucásica, la incidencia de casos de déficit selectivo de IgA (SIGAD) oscila entre 1:300 a 1:700, con población en su mayoría asintomática; mientras que en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica su incidencia es de hasta 1: 200000 (12).

### 7.3 PRESENTACIÓN CLÍNICA

Pese a ser enfermedades raras, de baja prevalencia, se mencionan en sus manifestaciones clínicas síntomas variables, que incluyen afectación inmunológica, auto inflamación, manifestaciones hematooncológica, reumatológica, digestiva, entre otras; conlleva alta severidad y complicaciones asociadas, lo que complica su diagnóstico por profesionales sin conocimiento de las mismas, o de los signos de alarma considerados como sospecha diagnóstica.

Las presentaciones clínicas pueden variar desde asintomáticas (identificado por examen de recién nacido o prueba genética familiar) a defectos inmunológicos severos y, a veces, manifestaciones en órganos no inmunes. Los pacientes a

menudo son infra diagnosticados debido a la superposición de signos y síntomas con un alto grado de penetrancia incompleta, pleiotropía y epistasis. Muchos casos con formas severas de estos trastornos, pueden presentar mortalidad, incluso antes de ser diagnosticado (17).

En 1993, la Fundación Jeffrey Modell previo un consenso de expertos y con el fin de incrementar la sospecha diagnóstica y lograr diagnósticos oportunos, publicó diez señales de alerta de inmunodeficiencia primaria (IDP). Estas señales de alarma se basan en la naturaleza, el número, la intensidad y la localización de las infecciones, su respuesta al tratamiento, su impacto en el crecimiento y la historia familiar (18). Se detallan los siguientes signos de alarma: 1) ocho o más infecciones óticas dentro de 1 año, 2) dos o más sinusitis graves dentro de un año, 3) dos o más meses con antibióticos con mala respuesta, 4) dos o más episodios de neumonía en 1 año, 5) alteración del crecimiento de peso y talla, 6) dermatitis profunda recurrente o abscesos de órganos 7) aftas persistentes en la boca o infección fúngica en la piel, 8) necesidad de antibióticos intravenosos para erradicar infecciones, 9) dos o más infecciones sistémicas, y 10) la presencia de antecedentes familiares de IDP (3).

Un retraso en el diagnóstico puede empeorar el estado clínico del paciente, ya que es posible que no reciban su tratamiento oportuno. Estos retrasos se deben a la poca especificidad de los síntomas en su debut, ya que no sería racional diagnosticar IDP en todos los pacientes que presenten neumonía o trombocitopenia autoinmune primaria, pero la combinación de estas dos manifestaciones o la presencia de las mismas en un paciente con aspecto sindrómico, amerita ampliar su estudio y la sospecha de una de estas patologías. Existen varios puntos a considerarse, en cuanto a las características clínicas y epidemiológicas al respecto, en un estudio realizado a 16486 pacientes por Thalhammer y colaboradores (18), se reporta a un tercio de los pacientes (33%) con una primera manifestación clínica relacionada retrospectivamente con una IDP dentro del primer año de vida; otro tercio (30%)

entre las edades de 1 a 5. Más del 75% de los pacientes habían tenido síntomas antes de los 16 años, mientras que el 9% ha presentado síntomas después de los 40 años.

Con respecto al patrón de manifestaciones clínicas, se pueden mencionar entre las más relevantes: las infecciones, ya que son la manifestación inicial más frecuente de las IDP, pueden estar asociadas a desregulación inmune, que se define como al menos uno de los siguientes: linfoproliferación (esplenomegalia, hepatomegalia, linfadenopatía), granuloma, autoinmunidad (citopenias, enfermedad de la tiroides, afectación articular, hepatitis, vitiligo, alopecia, diabetes), enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, vasculitis, eccema o manifestaciones autoinflamatorias (fiebre, erupción cutánea), la desregulación inmunológica fue frecuente en los primeros 6 años de vida (18). Entre las características de los cuadros infecciosos se indica su recurrencia, severidad, agentes etiológicos, se mencionan como ejemplos, afectaciones por inmunodeficiencias humorales, tienen predisposición a infección por bacterias y enterovirus, en el caso de la enfermedad granulomatosa crónica, presenta mayor predisposición por hongos; hace dos décadas se identificó que el trastorno de una sola molécula del sistema inmune es capaz de generar susceptibilidad a un solo germen, por ejemplo, la alteración de TLR3 produce sensibilidad a encefalitis herpética; de STAT1, a candidiasis mucocutánea; de IL12RB1, a salmonelosis, además de existir marcadores que indican cronicidad de los procesos infecciosos, con escasa mejoría al uso de antibióticos, o con requerimiento de esquemas terapéuticos más agresivos, prolongados, incluso combinados (antibióticos o antivirales) (19).

Entre 6 y 25 años de edad, casi una cuarta parte de los pacientes manifestaron inicialmente una desregulación inmune en presencia o ausencia de infección. Más allá de los 30 años de edad, la desregulación fue la manifestación de presentación en alrededor del 80% de los pacientes con IDP (18). Por otra parte las manifestaciones sindrómicas son signos iniciales frecuentes de las IDP incluso antes de presentar otras manifestaciones clínicas, entre estas se

mencionan: baja estatura, anomalías faciales, microcefalia, anomalías esqueléticas, otras manifestaciones orgánicas como albinismo, anomalías en el cabello o los dientes, defectos cardíacos o renales, anomalías auditivas, retraso en el desarrollo neurológico, convulsiones. Otro tipo de manifestaciones son: presencia de malignidad, así como el conocimiento de los antecedentes familiares o anomalías aisladas en laboratorio (18).

#### 7.4 CLASIFICACIÓN

Según lo descrito por García Domínguez y colaboradores (20), tomado del último Comité de Expertos de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas se indica la siguiente clasificación, donde se mencionan 10 grupos de inmunodeficiencias:

1. Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad humoral y celular.
2. Inmunodeficiencias asociadas a características sindrómicas.
3. Inmunodeficiencias predominantes de anticuerpos.
4. Enfermedades de desregulación inmunitaria.
5. Defectos congénitos de los fagocitos.
6. Defectos de inmunidad innata o intrínseca.
7. Enfermedades autoinflamatorias.
8. Deficiencia del complemento.
9. Falla de médula ósea.
10. Inmunodeficiencias primarias por fenocopias o no clasificadas.

## *7.4.1 INMUNODEFICIENCIAS QUE AFECTAN LA INMUNIDAD HUMORAL Y CELULAR*

### **7.4.1.1 INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS**

Las inmunodeficiencias combinadas severas son un grupo heterogéneo de desórdenes congénitos letales de los linfocitos B y T que tienen como resultado la falla de los linfocitos T para responder ante mitógenos, células alogénicas y antígenos específicos, con deficiencia de las células B para producir anticuerpos específicos, con deficiencia de las células B para producir anticuerpos específicos (21). Este grupo de inmunodeficiencias se subdivide en inmunodeficiencias combinadas graves (SCID), el síndrome de Omenn y el resto de las inmunodeficiencias combinadas, a menudo catalogadas como “profundas” (IDCP). De estos se menciona que los dos primeros tipos pueden detectarse de manera rutinaria mediante la determinación de círculos de escisión del receptor del linfocito T (TRECS) como parte del cribado neonatal (22).

De acuerdo a lo publicado en 2022 por Dvorak y colaboradores (23), la sospecha de SCID, se refiere a los pacientes que presentan números anormalmente bajos de células T, se define de la siguiente manera:

1. Menos de  $0,3 \times 10^9/L$  de células T CD3, o menos del 20 % de Células CD3/CD4 con marcadores de superficie celular vírgenes (p. ej., CD3/CD4/CD45RA) y 1 o más de los siguientes:
  - a. TREC anormales en el cribado neonatal generalizado o al inicio de la enfermedad. Célula T círculos de escisión del receptor (TREC)
  - b. Antecedentes familiares de SCID
  - c. Infecciones recurrentes y/u oportunistas, ó:



2. Si los TREC no se miden o no son anormales y no hay antecedentes familiares de SCID, luego menos de  $0.3 \times 10^9/L$  de células CD31 Y menos del 20% de las células CD3/CD4 vírgenes. Ó:

3. Características del síndrome de Omenn, que incluyen

a. Más del 80% de las células CD3/CD4 con marcadores de superficie de células de memoria (CD45RO1). Las células CD31 pueden ser más de  $0.3 \times 10^9/L$

b. Erupción cutánea generalizada

c. Eosinofilia ó linfadenopatía u organomegalia (23).

#### 7.4.1.1.1 Inmunodeficiencia combinadas graves (IDCG)

Su trastorno inmunológico se basa en la ausencia de linfocitos T y disfunción de los linfocitos B (incluso pueden verse alterada la función de las células NK), comprende un grupo de afectaciones con alto grado de mortalidad, pueden cursar con infecciones recurrentes y potencialmente graves, que incluyen diarrea, dermatitis, retraso del crecimiento, evidenciado a partir de los primeros 3 meses de vida. Sin diagnóstico, y por ende sin tratamiento, los pacientes con este tipo de IDP fallecen antes del año de vida. Entre los principales déficits genéticos se destacan: los déficits de la cadena gamma del receptor de IL-2, la quinasa 3 asociada a Janus (JAK3), adenosin deaminasa (ADA), disgenesia reticular o las deficiencias de RAG 1 o 2, entre otras (22).

#### 7.4.1.1.2 Síndrome de Omenn

El síndrome de Omenn es una forma autosómica recesiva de SCID, principalmente asociado con mutaciones RAG1 y RAG2; generalmente se presenta en las primeras 8 semanas de vida. Las manifestaciones clínicas incluyen eritrodermia neonatal, dermatitis exfoliativa, alopecia, linfadenopatía,

hepatoesplenomegalia e infecciones recurrentes. Inmunológicamente las células B están ausentes y son autoreactivas oligoclonales, por otra parte, los Linfocitos T aumentan, esto produce eosinofilia e incremento de IgE (22).

En 2010, Leclerc-Mercier et al destacaron el valor diagnóstico de biopsia cutánea precoz en eritrodermia neonatal (24), en este síndrome se describe como reporte de biopsia acantosis psoriaforme, paraquetosis parcheada y espongirosis, el pronóstico es malo y la mortalidad alta debido a infecciones oportunistas. El trasplante de células madre hematopoyéticas, como terapia de primera línea, ha mejorado su tasa de supervivencia (25).

#### 7.4.1.1.3 Inmunodeficiencias combinadas parciales o profundas (IDCP)

Su trastorno inmunológico se debe a una reducción incompleta del número o la actividad de las células T. Se tratan de inmunodeficiencias menos graves que las IDCG, conservando cierta capacidad para responder a los organismos infecciosos. Sus manifestaciones clínicas están asociadas a una desregulación inmune, que incluye autoinmunidad, enfermedades inflamatorias y una producción elevada de IgE. De las mutaciones genéticas más asociadas se mencionan las mutaciones hipomórficas en genes causantes de IDCG, así como IDCP, deficiencias en LCK, ITK, ZAP-70, MST1, Coronina1A, DOCK8, DOCK2 o HLA clase I y II (22).

#### 7.4.2 INMUNODEFICIENCIAS CON SÍNDROMES BIEN DEFINIDOS

En este grupo se asocian defectos inmunitarios, con manifestaciones heterogéneas que comprenden síndromes que afectan órganos o sistemas. Los más conocidos del grupo son el síndrome de WiskottAldrich, la ataxia-telangiectasia o la microdelección 22q11, aunque el grupo es extenso y comprende una gran variedad. El nivel inmunodeficiencia es variable, pero, la mayoría de ellas se comportan como errores innatos de la inmunidad combinados (22).

#### **7.4.2.1 SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH**

Es un trastorno raro ligado al cromosoma X con una tríada característica de inmunodeficiencia (infecciones a repetición), trombocitopenia y eccema. Es el resultado de una mutación genética en el gen que codifica la proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASp), misma que afecta al sistema inmunitario e induce un estado de inmunodeficiencia. La enfermedad sigue un amplio espectro dependiendo de las mutaciones genéticas que van desde el fenotipo grave (WAS clásico) hasta los más leves (trombocitopenia ligada al X (XLT) y neutropenia ligada al X) (26). Su tratamiento propuesto es el trasplante de progenitores hematopoyéticos y la terapia génica (22).

#### **7.4.2.2 ATAXIA TELANGIECTASIA**

Se trata de un trastorno multisistémico, causado por mutaciones bialélicas en la ataxia telangiectasia mutada (ATM) gen que codifica una proteína (ATM) que pertenece a la familia de las fosfoinositidas-3-cinasas similares quinasa (PIKK), también es conocido como Síndrome de Louis-Bar (27), se caracteriza por la presencia de ataxia, telangiectasias oculares e inmunodeficiencia de grado variable. Su pronóstico es fatal, no existe un tratamiento curativo, la mayoría de los pacientes fallece entre los 20 y 30 años, debido a complicaciones asociadas a la neurodegeneración o la aparición de neoplasias, especialmente hematológicas (22).

#### **7.4.2.3 DELECIÓN 22Q11 (SÍNDROME DE DI GEORGE)**

El síndrome de delección 22q11.2 (22q11.2DS), con su epónimo Síndrome de DiGeorge, es el trastorno de microdelección cromosómica más común y se estima que es el resultado principalmente de eventos de recombinación meiótica no homóloga de novo que ocurren en aproximadamente 1 de cada 1000 fetos. Este síndrome fue descrito por primera vez en 1965 por el Dr.

Angelo DiGeorge, describiendo pacientes lactantes que presentaban la tríada clínica de inmunodeficiencia debido a la ausencia del timo (aplasia tímica), hipoparatiroidismo y cardiopatía congénita, especialmente las que afectan el tracto de salida. Ahora se sabe que el síndrome tiene una presentación heterogénea que incluye múltiples anomalías congénitas adicionales y afecciones de aparición tardía, como anomalías palatinas, gastrointestinales y renales, enfermedades autoinmunes, retrasos cognitivos variables, fenotipos conductuales y enfermedades psiquiátricas. Curiosamente, un fenotipo similar puede ser asociado con diabetes materna, exposición materna al ácido retinoico, trastornos de un solo gen debido a mutaciones en la proteína 7 de unión al ADN de cromodominio helicasa (CHD7); conocida como síndrome CHARGE) o mutaciones en T-box 1 (TBX1) y otras deleciones cromosómicas, incluidas 10p13–14 y 11q23-ter (28).

El tipo de inmunodeficiencia es predominantemente celular, de acuerdo a lo descrito por Peré el 99% de los casos son formas parciales cuyo defecto inmunitario mejora con el tiempo, pero un 1-2% de los pacientes presentan una ausencia de timo completa que genera un estado de inmunodepresión grave, comparable a la IDCG, y que requiere un trasplante tímico (22).

#### 7.4.3 DEFICIENCIAS PREDOMINANTEMENTE DE ANTICUERPOS

De acuerdo a la descripción realizada por la Asociación Española de Pediatría en el 2023, corresponden a la mitad del total de las IDP (22). Se describen desde una reducción grave y total de las inmunoglobulinas séricas y ausencia de linfocitos B (agammaglobulinemia) o aquellos que tienen deficiencias selectivas de inmunoglobulinas séricas. Su comportamiento clínico es variado y comprenden desde infecciones crónicas, recurrentes, enfermedades autoinmunes, e inflamación crónica. El factor inmunológico más frecuente corresponde a la hipogammaglobulinemia, asociado a infecciones recurrentes a nivel del tracto respiratorio y/o gastrointestinal. Dentro de las enfermedades que forman este parte de este grupo, se mencionan déficit selectivo de IgA,

Inmunodeficiencia común variable y la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X entre otras (22).

#### **7.4.3.1 DÉFICIT SELECTIVO DE IGA**

Es el tipo de IDP más frecuente, comprende una disminución del nivel sérico de IgA (<7 mg/dl), en presencia de las concentraciones otros isotipos de inmunoglobulinas normales y una adecuada producción de anticuerpos; habitualmente debido a un defecto de maduración en las células B para producir IgA (22). Este tipo de IDP se clasifica en deficiencia parcial (DPIgA) o deficiencia total (DTIgA). Si solo se afectan los niveles de IgA sin alteraciones de otras inmunoglobulinas séricas como IgM e IgG o subclases de inmunoglobulina G, entonces se denomina como deficiencia selectiva de IgA (DSIgA). Se describen como causas: la de tipo primario cuyo origen es desconocido, o las secundarias que suele deberse a infecciones o a el consumo de ciertos medicamentos (29). La mayoría de los individuos con un déficit selectivo de IgA son asintomáticos, presumiblemente porque otros brazos del sistema inmunitario pueden compensar la falta de IgA en el suero y en las superficies mucosas y su diagnóstico es un hallazgo asociado a otra manifestación clínica (8). Sin embargo, existen ciertas afectaciones sugestivas de este tipo de IDP, como lo son infecciones recurrentes del tracto respiratorio y gastrointestinal, trastornos alérgicos y manifestaciones autoinmunes (22). Por otra parte, se describe que el Deficit de IgA puede ocurrir en el contexto de otras IDP bien definidas como como SCID o síndrome de hiper IgM ligado al cromosoma X o como un síndrome esporádico trastorno. La frecuencia de IgAD esporádica puede ser tan alta como 1:358 en donantes de sangre (8).

#### **7.4.3.2 INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE (IDCV)**

De las inmunodeficiencias primarias sintomáticas, es la más frecuente y se caracteriza por concentraciones disminuidas de IgG sérica, IgA y / o IgM, con un defecto en los linfocitos B memoria y en la producción de anticuerpos. El diagnóstico se realiza con mayor frecuencia en adultos entre las edades de 20 y 40 años, pero se puede encontrar también en población pediátrica (22). En una revisión sistemática realizada por Szczawinska-Poplonyk y colaboradores (30) que incluye una gran cohorte de pacientes con inmunodeficiencias combinadas (IDC), los hallazgos reportados demostraron que en niños con IDC, en comparación con los adultos, la neumonía fue la infección más prevalente, evaluada en hasta el 73% de los casos, y fue seguido por vías respiratorias superiores, infecciones del tracto respiratorio superior, como otitis media, faringitis y amigdalitis ocurren en el 65%, e infecciones gastrointestinales en 44% de ellos, además de describir que la asociación con gérmenes como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* se asoció con la grave curso de la enfermedad. Aunque las manifestaciones clínicas son variadas, como las infecciones descritas, también se mencionan la asociación con enfermedades inflamatorias y autoinmunes y una mayor incidencia de cáncer, especialmente de linfoma (22).

#### **7.4.3.3 AGAMMAGLOBULINEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X**

La Hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades ampliamente denominadas inmunodeficiencias primarias de células B, las mismas que se produce en la médula ósea como resultado de señales derivadas de la médula ósea, el medio ambiente circundante y a través de la interacción con el antígeno y las células T, por lo que diferentes interrupciones o alteraciones en esta compleja vía pueden conducir a la detención de la maduración en las primeras etapas del desarrollo

de las células B que resulta en inmunodeficiencia humoral con disminución o ausencia de producción de anticuerpos (31). Estos defectos en la maduración de los linfocitos B, a nivel de la Bruton tirosin-quinasa (Btk) se asocian a un descenso del total de linfocitos B por debajo del 1-2% (22). La causa genética más común de agammaglobulinemia es XLA, que comprende alrededor del 85% de los casos de agammaglobulinemia (31). Además de las formas ligadas al cromosoma X, existen entidades mucho menos frecuentes (5-10% del total de agammaglobulinemias) de transmisión autosómica recesiva por mutaciones en los genes IGHM, IGLL1, CD79A y B y BLNK con características clínicas similares (22).

El inmunofenotipo y la presentación clínica de estas condiciones varían en gran medida, hasta un 20% de los pacientes puede asociar neutropenia al diagnóstico. Los pacientes presentan infecciones bacterianas recurrentes, típicamente por bacterias encapsuladas, así como por *S. pneumoniae* y/o *H. influenzae*, y otros patógenos, que son específicos de ciertas condiciones, como enterovirus y *Giardia lamblia*. A pesar de que el diagnóstico es precoz en aquellos que tienen antecedentes familiares de XLA, la edad de diagnóstico fue mayor de 2 años en un estudio de 201 pacientes con XLA en EE.UU. (31).

La mayoría de los niños con mutación BTK tendrán alguna inmunoglobulina sérica que se puede medir, y pocas células B detectadas en la periferia, aunque esta medida tiende a disminuir con el aumento de la edad. Por esta razón, XLA se ha descrito como una inmunodeficiencia de células B "permeable" en algunos pacientes. La diferenciación de células B está bloqueada en la etapa de células pre-B y parcialmente bloqueada en la etapa prematura a la etapa de células B inmaduras (31). La mayoría de las células CD19+ en la médula ósea de pacientes con XLA mostrará células pro-B (CD19 +, CD34 + expresión de TdT, sin mu citoplasmático cadena pesada), y la minoría serán células pre-B (<10%) CD19+, CD34-, TdT, expresión de la cadena pesada mu citoplasmática) con una población de células aún más pequeña, que representan una etapa entre la pro y la pre-célula B. De acuerdo a Winkelstein

et. Al, los criterios para el diagnóstico de XLA son: que exista (a) una mutación en el gen BTK y/o la expresión defectuosa de la proteína BTK o (b) antecedentes familiares de XLA en un pariente masculino relacionado con la madre o (c) <2% células B periféricas e hipogammaglobulinemia. El tratamiento consiste en terapia de reemplazo, con el fin de prevenir la infección en estos pacientes. El reemplazo de inmunoglobulina está disponible en varias preparaciones y puede administrarse por vía intravenosa o subcutánea. con intravenoso reemplazo de inmunoglobulina, el paciente es infundido cada 3–4 semanas. Se pueden ofrecer infusiones subcutáneas diariamente a semanal o quincenal a mensual dependiendo del producto (31). A pesar del tratamiento con inmunoglobulinas existe un riesgo de encefalitis vírica, principalmente por enterovirus, de muy mal pronóstico (22).

#### 7.4.3 ENFERMEDADES DE DESREGULACIÓN INMUNE

Su afectación inmunológica, comprende defectos de la tolerancia inmune de tipo central o periféricas, su característica es que existen manifestaciones autoinmunes con presencia de auto anticuerpos, esto justifica que su tratamiento se base en inmunosupresores. Entre las entidades más importantes destacan el síndrome de inmunodesregulación, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X (IPEX)<sup>21</sup>, el síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS)<sup>22</sup> o el síndrome autoinmune de poliendocrinopatía, candidiasis y displasia ectodérmica (APECED) (22).

#### 7.4.4 DEFECTOS CONGÉNITOS DE FAGOCITOS: EN NÚMERO Y/O FUNCIÓN

Incluyen los defectos en número (neutropenia grave/ cíclica) o función de los neutrófilos/fagocitos que incluyen entidades como la enfermedad granulomatosa crónica o la linfocitosis hemofagocítica familiar. Sus manifestaciones clínicas son variadas, van desde infecciones bacterianas (entre las que destaca *Pseudomonas aeruginosa*) o fúngicas invasivas, fenómenos de



activación macrofágica o ciclos de fiebre periódica. Su tratamiento es heterogéneo, incluso en muchos casos se plantea el trasplante de precursores hematopoyéticos como terapia curativa (22).

#### 7.4.5. ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA

La enfermedad granulomatosa crónica (CGD) es una inmunodeficiencia primaria de la función fagocitaria debida a una NADPH oxidasa defectuosa (fox). En comparación con los tipos comunes de deficiencia de CYBB/gp91phox, NCF1/p47phox y CYBA/p22phox, NCF4/p40phox. La deficiencia es una forma leve y atípica de CGD sin infecciones bacterianas o fúngicas invasivas. Se puede diagnosticar usando E.coli opsonizada en suero como estímulo en el ensayo de dihidrorodamina (DHR). Los neutrófilos de pacientes con CGD son deficientes en trampas extracelulares de neutrófilos (NETosis), autofagia y apoptosis. La hiperactivación de NF- $\kappa$ B e inflammasoma en los fagocitos de CGD también conduce a la producción duradera de citocinas proinflamatorias y manifestaciones inflamatorias, como la formación de granulomas y la colitis similar a la enfermedad inflamatoria intestinal. Los pacientes con EGC y mujeres portadoras ligadas al cromosoma X también tienen una mayor incidencia de enfermedades autoinmunes. La implementación de la profilaxis antimicrobiana, antifúngica y de interferón- $\gamma$  ha mejorado en gran medida la supervivencia general. La actividad residual de NADPH oxidasa se asocia significativamente con la gravedad de la enfermedad y la posibilidad de supervivencia del paciente. Se están investigando nuevos enfoques terapéuticos que utilizan inmunomoduladores para las manifestaciones inflamatorias relacionadas con la CGD, incluidos pioglitazona, tamoxifeno y rapamicina. El trasplante de células madre hematopoyéticas (TPH) es el tratamiento curativo (32).

#### 7.4.6 DEFECTOS EN LA INMUNIDAD INNATA

Su incidencia ha aumentado de manera importante en los últimos años, con características diferenciadas respecto a los defectos del sistema inmune adaptativo, con más mutaciones con ganancia de función, a menudo susceptibilidad única o preferencial por una familia de microorganismos y la demostración de vías redundantes más frecuentemente. Entre ellas destacan los defectos de la vía de Toll-like receptor (TLR) TLR3 que se asocian a infecciones por virus herpes a nivel del sistema nervioso central, déficit de quinasa-4 asociada al receptor de la interleucina 1 (IRAK-4) y déficit de proteína 88 de respuesta primaria de diferenciación mieloide (MyD88) con infecciones piógenas, la candidiasis mucocutánea crónica o la susceptibilidad mendeliana a micobacterias (22).

#### 7.4.7 DESÓRDENES AUTOINFLAMATORIOS

Son producidos por una hiperfunción a nivel del sistema inmune con características muy diferenciadas de los otros siete grupos, en este grupo de IDP las infecciones graves y/o de repetición no forman parte de su fenotipo clínico (22). A menudo se manifiestan como episodios inflamatorios recurrentes con la fiebre como principal manifestación, puede acompañarse de otros síntomas, en la nueva clasificación de los trastornos que se incluyen en este grupo, se realiza en base a sus distintos mecanismos patogénicos. Entre las entidades más frecuentes a tener presentes están la fiebre mediterránea familiar, el síndrome PFAPA43 y el grupo de criopirinopatías (22).

#### 7.4.8 DEFECTOS EN EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Se caracterizan por presentar mayor susceptibilidad a sufrir infecciones recurrentes y enfermedades autoinmunes con excepción de los defectos en C1 que se manifiestan como cuadros recurrentes de angioedema. Los defectos de los primeros factores de la vía clásica se manifiestan principalmente como fenómenos autoinmunes, mientras que en los defectos de los últimos factores

de esta vía y los de la vía alterna predominan las infecciones recurrentes, especialmente por bacterias encapsuladas. El papel de los defectos en la vía de las lecitinas no está bien definido y se postula un papel modulador sobre la gravedad de otras enfermedades (22).

## 7.5 TRATAMIENTO

El tratamiento en las IDP debe comenzar rápidamente y agresivamente después de que se hace el diagnóstico para prevenir complicaciones, en especial por su recurrencia, debida a infecciones (4). Las infecciones en los pacientes con IDP requieren varios ciclos de antibióticos, esquemas más prolongados, dosis mayores o la administración de antibióticos intravenosos para una respuesta terapéutica favorable. Además de una terapia profiláctica antimicrobiana en algunas IDP. La alta prevalencia de enfermedad pulmonar probablemente, en parte, esté relacionada con las infecciones sinopulmonares recurrentes que ocurren en muchos pacientes con inmunodeficiencia humoral, que resultó en deterioro de la función pulmonar y daño estructural (33). Otros tratamientos incluyen inmunomoduladores (interferón gamma recombinante), reemplazo de la inmunoglobulina, terapia enzimática (deficiencia de adenosindeaminasa), trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y terapia génica. Otra medida que no debe ser olvidada por los médicos es el uso de productos radiados cuando sea necesaria una transfusión sanguínea (33).

Los trastornos de la inmunidad humoral requieren tratamiento con reemplazo de inmunoglobulina intravenosa en dosis de 400 a 600 mg/kg por mes o por vía subcutánea a 100-200 mg/kg por semana y puede requerir profilaxis antibiótica. Casos más leves de inmunodeficiencia humoral, por ejemplo, deficiencias de anticuerpos específicos, puede tratarse con profilaxis antibiótica. Los trastornos celulares, p. ej., SCID, requieren pronta evaluación para trasplante de células madre; evitar la administración de vacunas virales vivas, incluido el rotavirus; y transfusión de hemoderivados debe ser irradiada, leucorreducida y negativa para CMV (4). La posibilidad de corregir los desórdenes inmunológicos letales, como las inmunodeficiencias combinadas severas (SCID) y el síndrome de

Wiskott-Aldrich (SWA), con trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH) fue reportado por primera vez en 1968 por el grupo de Gatti<sup>1</sup> y Bach, respectivamente (21).

El trasplante de progenitores hematopoyéticos, se ha de considerar para los siguientes desórdenes inmunológicos que son susceptibles a su mejoría:

- Inmunodeficiencias combinadas severas (SCID)
- Síndrome de Chédiak-Higashi
- Síndrome de Wiskott-Aldrich
- Deficiencia de la adhesión de leucocitos
- Inmunodeficiencia combinada
- Enfermedad granulomatosa crónica
- Síndrome proliferativo ligado al X
- Síndrome de Grisseli
- Desórdenes autoinmunes (fase experimental)

## 7.6 SUPERVIVENCIA

Es importante destacar que muchas personas con IDP pueden llevar una vida larga y saludable con el tratamiento adecuado y el seguimiento médico regular. Sin embargo, el pronóstico varía según la situación individual. La supervivencia en personas con inmunodeficiencia primaria (IDP) puede variar ampliamente dependiendo del tipo específico de IDP, su gravedad y cuán temprano se diagnostique y se inicie el tratamiento adecuado. En estudio realizado en México por Nuñez y colaboradores (34), con una muestra de 40 pacientes con vigilancia durante 15 años, indican que fallecieron el 35 % (n: 14). Las causas descritas de su mortalidad fueron infección sistémica por BCG, neumonía, sepsis, hemorragia cerebral, absceso pulmonar, absceso abdominal,

meningoencefalitis, infección por adenovirus y enfermedad de injerto contra huésped posterior al trasplante de médula ósea. El resto permanecían en tratamiento específico para el fenotipo de la IDP: aplicación de inmunoglobulina intravenosa o subcutánea, factor estimulante de colonias de granulocitos, antibióticos profilácticos, en protocolo para trasplante de médula ósea y en vigilancia posterior a este. Por lo tanto, las personas con IDP deben trabajar en estrecha colaboración con un equipo médico especializado en inmunología para desarrollar un plan de tratamiento y atención médica adecuado para su situación específica.

## **8. METODOLOGÍA**

### **8.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN**

- a. Según la intervención del investigador: Observacional.
- b. Según la planificación de la toma de los datos: Retrospectivo.
- c. Según el número de ocasiones que se mide la variable de estudio: Transversal.
- d. Según el número de variables analíticas: Descriptivo.

### **8.2. NIVEL DE INVESTIGACIÓN:**

Descriptivo.

### **8.3. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN:**

Estudio de prevalencia o de corte transversal.

### **8.4. POBLACIÓN DE ESTUDIO:**

Pacientes pediátricos con edades desde el nacimiento hasta los 17 años de edad, con diagnóstico de inmunodeficiencia primarias, con atención en el

Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde en el período de enero del 2017 a diciembre del 2022.

#### *8.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:*

- Pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta los 17 años de edad.
- Pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencias primarias.

#### *8.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:*

- Pacientes con inmunodeficiencias secundarias, con diagnóstico de infección por VIH, mononucleosis, lepra, autoinmunitarias como (Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Idiopática Juvenil, Síndrome Antifosfolípídico).
- Pacientes con diagnósticos de errores innatos del metabolismo (acidemias)
- Pacientes con neoplasias no hematológicas.
- Pacientes con uso de inmunosupresores, radioterapia.

### 8.5. METODO DE RECOGIDA DE DATOS

Los datos se tomaron del expediente clínico de los pacientes admitidos en ésta casa de salud, mediante el sistema SERVINTE, con diagnósticos definitivos de:

- Inmunodeficiencia combinada severa (IDCS). CIE 10 D81.9
- Inmunodeficiencia tipo especificado NCOP. CIE 10 D84.8
- Inmunodeficiencia variable común. CIE 10 D83.9
- Inmunodeficiencia con defectos de anticuerpos. CIE 10 D80.9
- Inmunodeficiencia con defectos especificados NCOP. CIE 10 D82.
- Inmunodeficiencia con incremento de inmunoglobulina M (IgM). CIE 10 D80.5

- Inmunodeficiencia selectiva de inmunoglobulina A (IgA). CIE 10 D80.2
- Inmunodeficiencia selectiva de inmunoglobulina G (IgG) (subclases). CIE 10 D80.3
- Inmunodeficiencia selectiva de inmunoglobulina M (IgM). CIE 10 D80.4

Se tabularon mediante el uso de tablas de Excel en donde se registraron las variables de estudio. Los pacientes en este estudio cumplen los siguientes criterios de inclusión: menores de 18 años hospitalizados en este centro durante el período de enero del 2017 a diciembre 2022 y con diagnósticos definitivo de alguno de los tipos de inmunodeficiencias primarias. Aplicando los criterios de exclusión, como aquellos pacientes con inmunodeficiencias secundarias, con diagnóstico de infección por VIH, mononucleosis, lepra, autoinmunitarias como (Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Idiopática Juvenil, Síndrome Antifosfolípídico), con diagnósticos de errores innatos del metabolismo (acidemias), pacientes con neoplasias no hematológicas, o aquellos pacientes con uso de inmunosupresores, radioterapia.

## 8.6. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

<b>Variable</b>	<b>Indicador</b>	<b>Unidades, Categorías o Valor Final</b>	<b>Tipo/Escala</b>
<b>Variable dependiente, de respuesta o de supervisión* de estudio</b>			
<b>Inmunodeficiencia primaria</b>	Datos en el expediente clínico	Características clínicas Prueba de laboratorio Prueba genética	Cualitativa
<b>Variables independientes, predictivas o asociadas* de caracterización</b>			
<b>Edad</b>	Edad de diagnóstico paciente	Meses, años	Cuantitativa
<b>Sexo</b>	Género de paciente	Hombre, Mujer	Cualitativa
<b>Estado nutricional</b>	Score Z, IMC	Eutrófico, Desnutrido, Obesidad, Bajo peso, Baja talla	Cuantitativa
<b>Meningitis</b>	Expediente Clínico	Si, No	Cualitativa



<b><i>Infecciones de vías respiratorias bajas</i></b>	Número de infecciones respiratorias bajas en un año	Más de 2	Cuantitativa
<b><i>Sinusitis</i></b>	Número de episodios de sinusitis en un año	Más de 2	Cuantitativa
<b><i>Otitis</i></b>	Número de otitis en un año	Más de 4	Cuantitativa
<b><i>Infección persistente en la misma región</i></b>	Si existe infección persistente de un órgano o sistema	Si o No	Cualitativa
<b><i>Diarrea prolongada</i></b>	Episodios de diarreas que superen las 4 semanas	Si o No	Cualitativa
<b><i>Abscesos recurrentes</i></b>	Presencia de abscesos cutáneos más de 2 ocasiones en un año	Si o No	Cualitativa
<b><i>Dermatitis recurrente</i></b>	Lesiones de eccemas cutáneos u otro tipo de	Si o No	Cualitativa

	dermatosis, más de dos veces en un año		
<b>Enfermedades alérgicas y/o autoinmunes</b>	Presenta alguna alergia o enfermedad autoinmunológica conocida	Si o No	Cualitativa
<b>Hepatomegalia/Esplenomegalia</b>	Reporte imagenológico de hepatomegalia o esplenomegalia	Si o No	Cualitativa
<b>Caída cordón umbilical &gt;30 días</b>	Si cordón umbilical se cae después del día 30 de vida extrauterina	Si o No	Cualitativa
<b>Fiebre persistente sin causa aparente</b>	Fiebre que persista por más de 15 días sin foco infeccioso reconocido	Si o No	Cualitativa
<b>Artritis o artralgiás</b>	Manifestaciones de infecciones articulares o dolores articulares de dos o más	Si o No	Cualitativa

	articulaciones		
<b>Estomatitis</b>	Lesiones a nivel de mucosa oral, tipo aftas o ulcerativas	Si o NO	Cualitativa
<b>Neoplasias hematológicas</b>	Diagnóstico de linfoma, leucemia	Si o No	Cualitativa
<b>Requerimiento de antibióticos de amplio espectro</b>	Pacientes quienes han cursado hospitalizaciones con requerimiento de antibióticos de amplio espectro	Si o No	Cualitativa
<b>Antecedentes heredofamiliares (muertes neonatales, IDP, consanguinidad)</b>	Si ha presentado antecedentes de familiares de 1er grado quienes han fallecido en etapa neonatal, con antecedentes de inmunodeficiencias primarias o padres consanguíneos	Si o No	Cualitativa
<b>Complicaciones</b>	Posterior a vacunación con	Si o No	Cualitativa

<b>post vacunación (Bcgitis, bcgosis)</b>	BCG ha presentado datos de BCGitis o BCGosis		
<b>Citopenias</b>	Presencia en biometría hemática de citopenias; neutropenia, linfopenia, anemia, trombocitopenia	Si o No	Cualitativa
<b>Ausencia de Timo</b>	Ausencia radiológica de timo en lactantes menores de 1 año	Si o No	Cualitativa
<b>Adenopatías</b>	Examen físico, presencia de adenopatías generalizadas	Si o No	Cualitativa
<b>Niveles de globulinas séricas</b>	Valores séricos de inmunoglobulinas bajos de acuerdo a la edad	IgA, IgG, IgM, IgE	Cuantitativa
<b>Tipos de Inmunodeficiencia</b>	Clasificación de inmunodeficienci	Defecto de anticuerpos, Defecto de	Cualitativa

<b>s Primarias</b>	as primarias	fagocitosis, Combinadas graves, combinadas con enfermedades sindrómicas, Otras	
--------------------	--------------	---	--

## 8.7. ENTRADA Y GESTIÓN DE LOS DATOS

En el sistema estadístico SPSS (descargado en la siguiente página de Internet: (<http://es.ccm.net/download/descargar-28019-spss>), se realizó hoja matriz para análisis estadístico con las siguientes variables que consta en los Anexos de la presente Investigación.

## 9. RESULTADOS

Se revisaron 155 expedientes con diagnósticos agrupados en el heterogéneo complejo de Inmunodeficiencias Primarias, que incluyen a su vez, los siguientes diagnósticos: Inmunodeficiencia combinada severa (IDCS) CIE 10 D81.9; Inmunodeficiencia tipo especificado NCOP, CIE 10 D84.8; Inmunodeficiencia variable común, CIE 10 D83.9; Inmunodeficiencia con defectos de anticuerpos, CIE 10 D80.9; Inmunodeficiencia con defectos especificados NCOP, CIE 10 D82, Inmunodeficiencia con incremento de inmunoglobulina M (IgM), CIE 10 D80.5; Inmunodeficiencia selectiva de inmunoglobulina A (IgA), CIE 10 D80.2; Inmunodeficiencia selectiva de inmunoglobulina G (IgG) (subclases), CIE 10 D80.3; Inmunodeficiencia selectiva de inmunoglobulina M (IgM), CIE 10 D80.4; registrados durante algún momento de su internación. Se excluyeron 105 pacientes, cuando sus diagnósticos fueron asignados como presuntivos, pero no fueron confirmados, o no completaron criterios clínicos, ni estudios específicos correspondientes a una IDP.

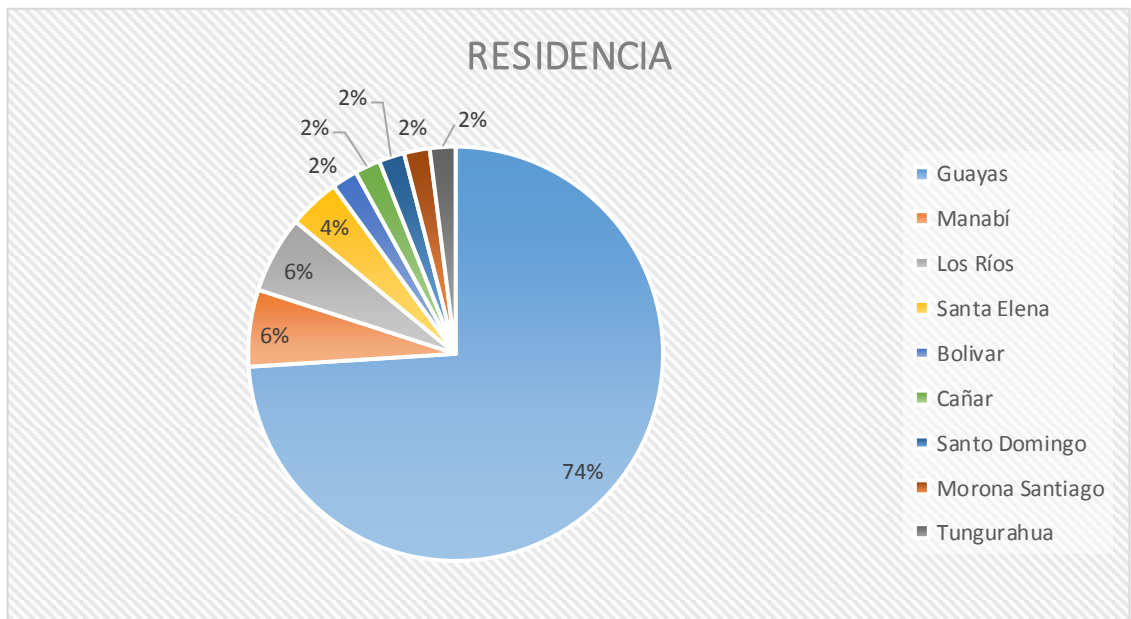
## 9.1 Descripción epidemiológica

Cumplieron criterios de inclusión 51 pacientes, lo que corresponde a una prevalencia mínima durante el período de tiempo considerado este estudio desde enero del 2017 a diciembre 2022, número de casos confirmados 50, prevalencia es de 0.057%, de un total de 87225 pacientes hospitalizados. Otras características epidemiológicas son, la edad de diagnóstico una media de 3.67, siendo la edad mínima 3 meses y la máxima de 13 años, y como media de la edad de mortalidad 1.81, del total de 10 pacientes que fallecieron que corresponde a un 20% del total de los casos (TABLA 1). Del total de pacientes (n 50), el sexo predominante fueron hombres n 37 (74%), mujeres n12 (24%)y se reportó un caso de ambigüedad sexual n1 (2%) (TABLA 1). En cuanto a la distribución geográfica, en orden de frecuencia se encuentra en primer lugar la provincia del Guayas 37 (74%), seguida por las provincias de Manabí 3 (6%), Los Ríos 3 (6%), Santa Elena 2 (4%), y se presentó 1 caso en cada una de las siguientes provincias: Bolívar 1 (2%), Cañar 1 (2%), Santo Domingo 1 (2%), Morona Santiago 1 (2%), Tungurahua 1(2%). (TABLA 1)

En cuanto al riesgo asociado a la consanguineidad sólo un 8% SI lo presentó (n4), de este solo 1 caso fue asociado con mortalidad, mientras que un 92% (n46) NO lo presentó (TABLA 1).



**GRAFICO 1: Prevalencia de IDP de enero 2017 a diciembre 2022**



**GRÁFICO 2: Frecuencia de Residencias de Pacientes con IDP.**

**TABLA 1: Datos epidemiológicos**

	<i>Media</i>	<i>Recuento</i>	<i>% de totales tabla</i>	<i>N de</i>
<b><i>Edad de Diagnóstico</i></b>	3.67			
<b><i>Edad a la Mortalidad</i></b>	1.81			
<b><i>Mortalidad</i></b>				
	SI	10	20%	
	NO	40	30%	
	TOTAL	50	100%	
<b><i>Sexo</i></b>				
	<i>Hombre</i>	37	74.0%	
	<i>Mujer</i>	12	24.0%	
	<i>Ambiguo</i>	1	2.0%	
	<i>Total</i>	50	100.0%	
<b><i>Padres consanguíneos</i></b>				
	<i>Si</i>	4	8.0%	
	<i>No</i>	46	92.0%	
	<i>Total</i>	50	100.0%	
<b><i>Lugar de Residencia</i></b>				
	<i>Guayas</i>	37	74%	
	<i>Manabí</i>	3	6%	
	<i>Los Ríos</i>	3	6%	
	<i>Santa Elena</i>	2	4%	
	<i>Bolívar</i>	1	2%	
	<i>Cañar</i>	1	2%	
	<i>Santo Domingo</i>	1	2%	
	<i>Morona Santiago</i>	1	2%	
	<i>Tungurahua</i>	1	2%	
	TOTAL	50	100%	



## 9.2 Descripción clínica

Nuestra población presentó manifestaciones clínicas muy heterogéneas, iniciamos describiendo su estado nutricional del cual la mayoría presentó un estado eutrófico al debut n 32 (64%), mientras que desnutridos fueron n18 (36%). Considerando las diversas manifestaciones clínicas que pueden presentarse se describen algunas de las mencionadas dentro de los signos de alarma, como la caída del cordón umbilical, del cual en su totalidad NO la presentó n50 (100%), infiltraciones como hepatomegalia y esplenomegalia Si las presentaron n7 (14%), y NO n 43 (86%). Reacción a vacunas, la única presente fue la BCGitis n 3 (6%), la demás población NO la presentó n 47 (94%), así como la presencia del timo en un 96% n48, y ausencia del mismo en 2 casos (4%).

**TABLA 2: Datos clínicos en pacientes con IDP.**

		<b>Recuento</b>	<b>% de N totales de tabla</b>
<b>Estado nutricional</b>	<i>Desnutrido</i>	18	36.0%
	<i>Eutrófico</i>	32	64.0%
	<i>Obeso</i>	0	0.0%
	<i>Total</i>	50	100.0%
<b>Caída de cordón mayor a 30 días</b>	<i>Si</i>	0	0.0%
	<i>No</i>	50	100.0%
	<i>Total</i>	50	100.0%
<b>Hepatomegalia</b>	<i>Si</i>	7	14.0%
	<i>No</i>	43	86.0%
	<i>Total</i>	50	100.0%
<b>Esplenomegalia</b>	<i>Si</i>	7	14.0%
	<i>No</i>	43	86.0%
	<i>Total</i>	50	100.0%
<b>Reacción a vacunas</b>	<i>BCGitis</i>	3	6.0%
	<i>No</i>	47	94.0%
	<i>Total</i>	50	100.0%

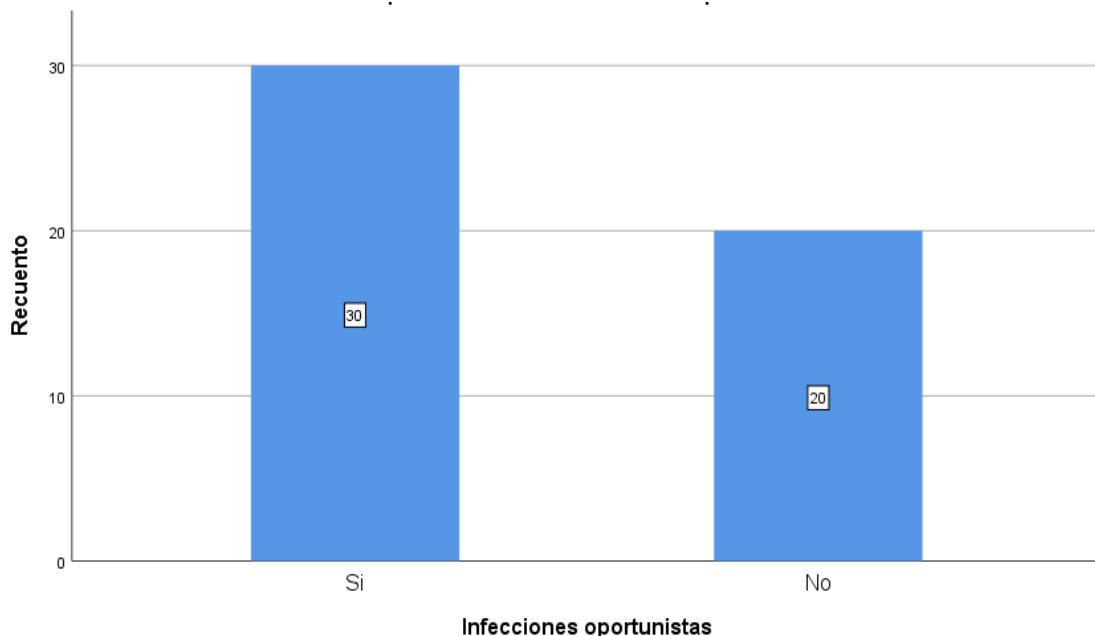
<b>Desarrollo del Timo</b>	<i>Presente</i>	48	96%
	<i>Ausente</i>	2	4%
	<b>TOTAL</b>	50	100%

Dentro de los síndromes asociados a IDP, se presentan afectaciones asociadas, un 8% (n4) presentó Cardiopatías, de los siguientes tipos: Miocardiopatía dilatada n1 (2%), Insuficiencia aórtica leve n1 (2%), Atresia pulmonar n1 (2%), CIV n1 (2%), el resto de la población n 46 (92%) NO presentó cardiopatías. En cuanto a las afectaciones hematooncológicas, se describieron 4 casos (8%), entre ellas: Leucemia Linfoide Aguda n1 (2%), Linfoma Hodgkin n2 (4%), y Linfoma No Hodgkin, tipo Burkitt n1 (2%).

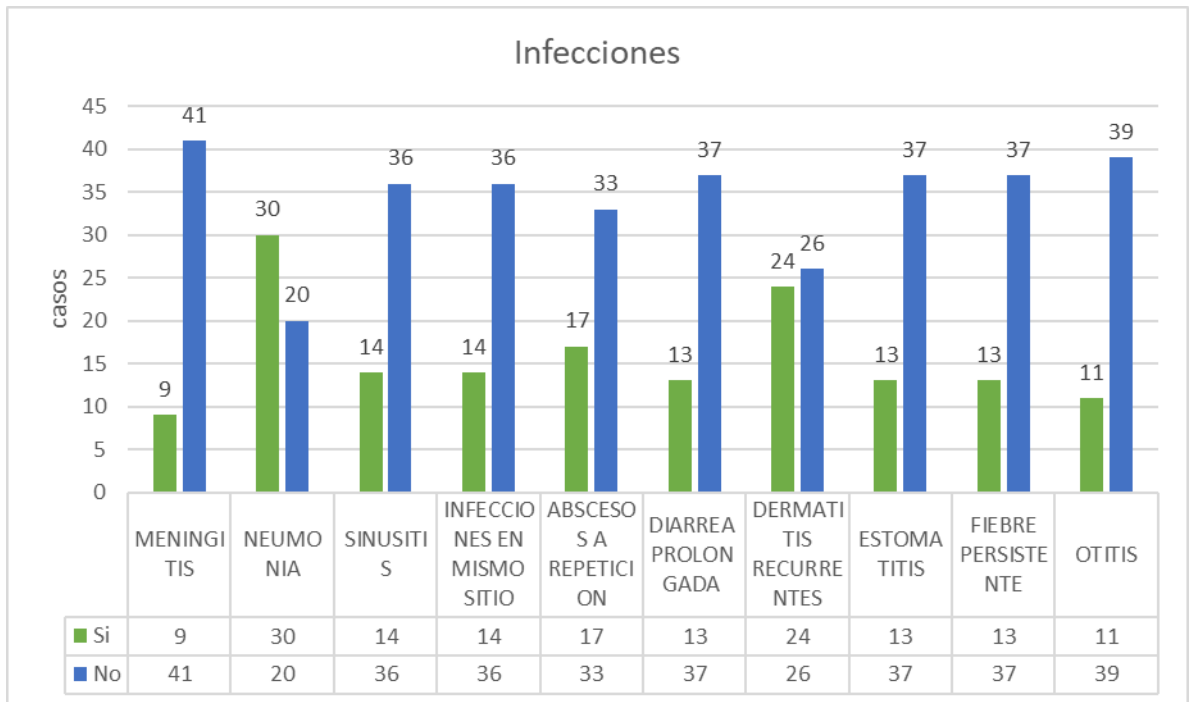
**TABLA 3: Asociaciones con cardiopatías y Neoplasias Hematológicas de las IDP.**

			<b>Recuento</b>	<b>% de</b>	<b>N</b>
				<b>totales</b>	<b>de</b>
				<b>tabla</b>	
<b>Cardiopatía</b>	<i>SI</i>	Miocardiopatía dilatada	1	2%	
		Insuficiencia aórtica leve	1	2%	
		Atresia pulmonar	1	2%	
		CIV	1	2%	
	<i>NO</i>		46	92%	
	<i>Total</i>		50	100.0%	
<b>Neoplasia Hematológica</b>	<i>SI</i>	Leucemia Linfoide Aguda	1	2%	
		Linfoma Hodgkin	2	4%	
		Linfoma No Hodgkin tipo Burkitt	1	2%	
	<i>No</i>		46	92.0%	
	<i>Total</i>		50	100.0%	

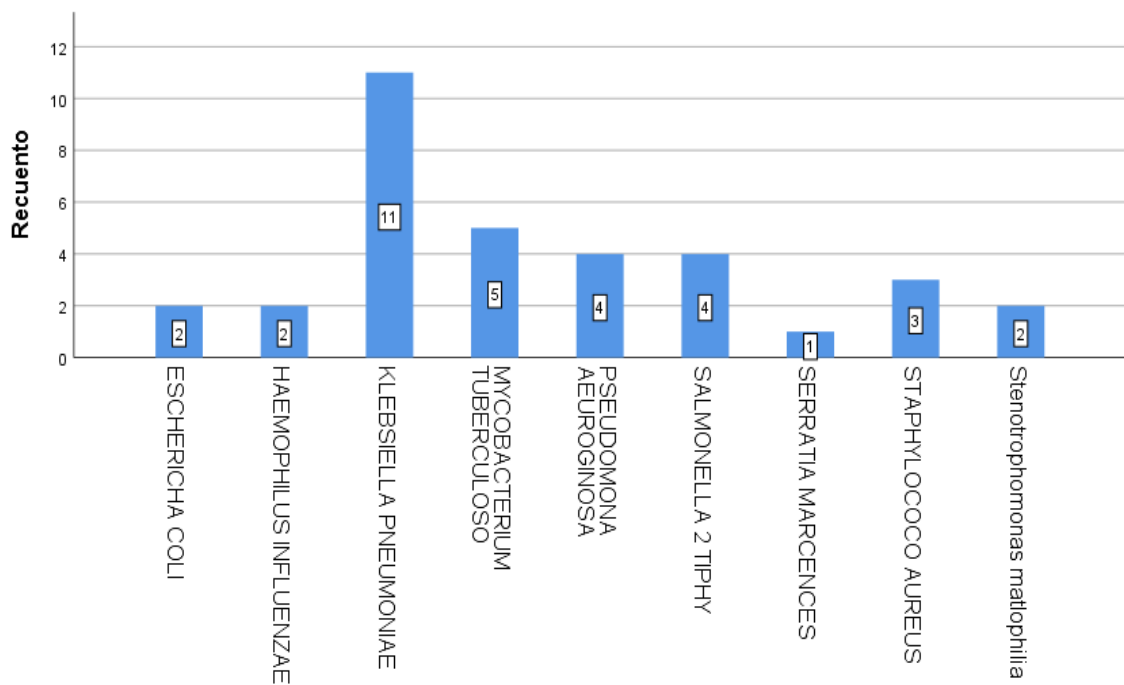
La manifestación clínica más frecuente de todas las IDP, son las infecciones, presentes en este estudio en un 60% (n30) (60%); el 40% (n20) NO presentó una infección asociada, a continuación se detallan las siguientes infecciones de mayor a menor frecuencia, considerando la población total n50 para cada una de las siguientes: Neumonía n30 (60%), Dermatitis n24 (48%), Abscesos a repetición n 17 (34%), Sinusitis n 14 (28%), Infecciones recurrentes en un solo sitio n 14 (28%), Diarreas a repetición n 13 (26%), Estomatitis n 13 (26%), Fiebre persistente n 13 (26%), Otitis n 11 (22%), Meningitis n9 (18%). De este grupo de infecciones descritas, los gérmenes oportunistas más frecuentes de etiología bacteriana de mayor a menor en nuestra población son: Klebsiella pneumoniae n11 (32.4%), Micobacterium Tuberculoso n5 (14.7%), Pseudomona aeruginosa n4 (11.8%), Salmonella Tiphy 4 (11.8%), Staphylococco aureus n3 (8.8%), Stenotrophomonas maltophilia n2 (5.9%), Haemophillus influenzae n2 (5.9%), Escherichia coli n2 (5.9%), Serratia marcences n1 (2.9%). Mientras que lo correspondiente a las Infecciones virales, se describen 2: Epstein Barr n12 (63.2%), Citomegalovirus 7 (36.8%).



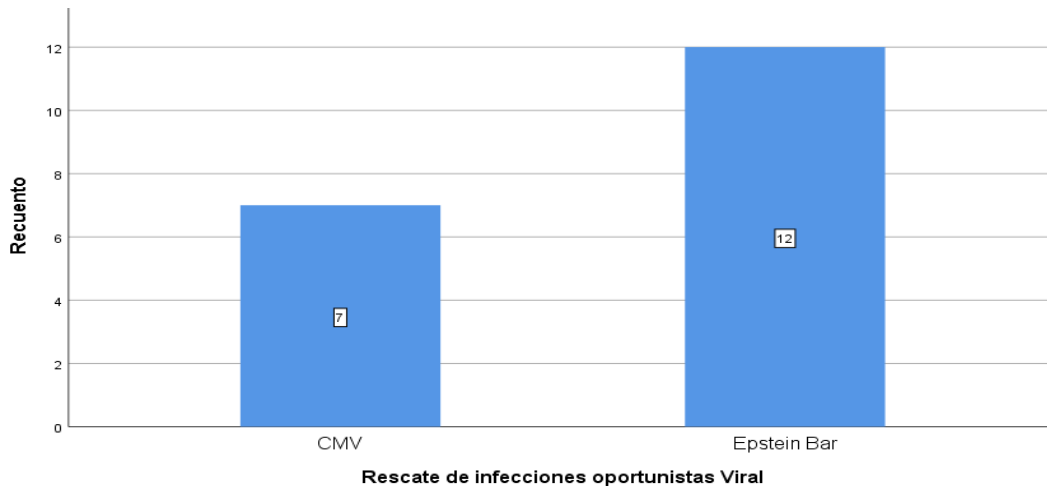
**GRÁFICO 3: Infecciones Oportunistas en IDP.**



**GRÁFICO 4: Tipo de Infecciones en pacientes con IDP.**



**GRAFICO 5: Etiologías Bacterianas de población en estudio.**

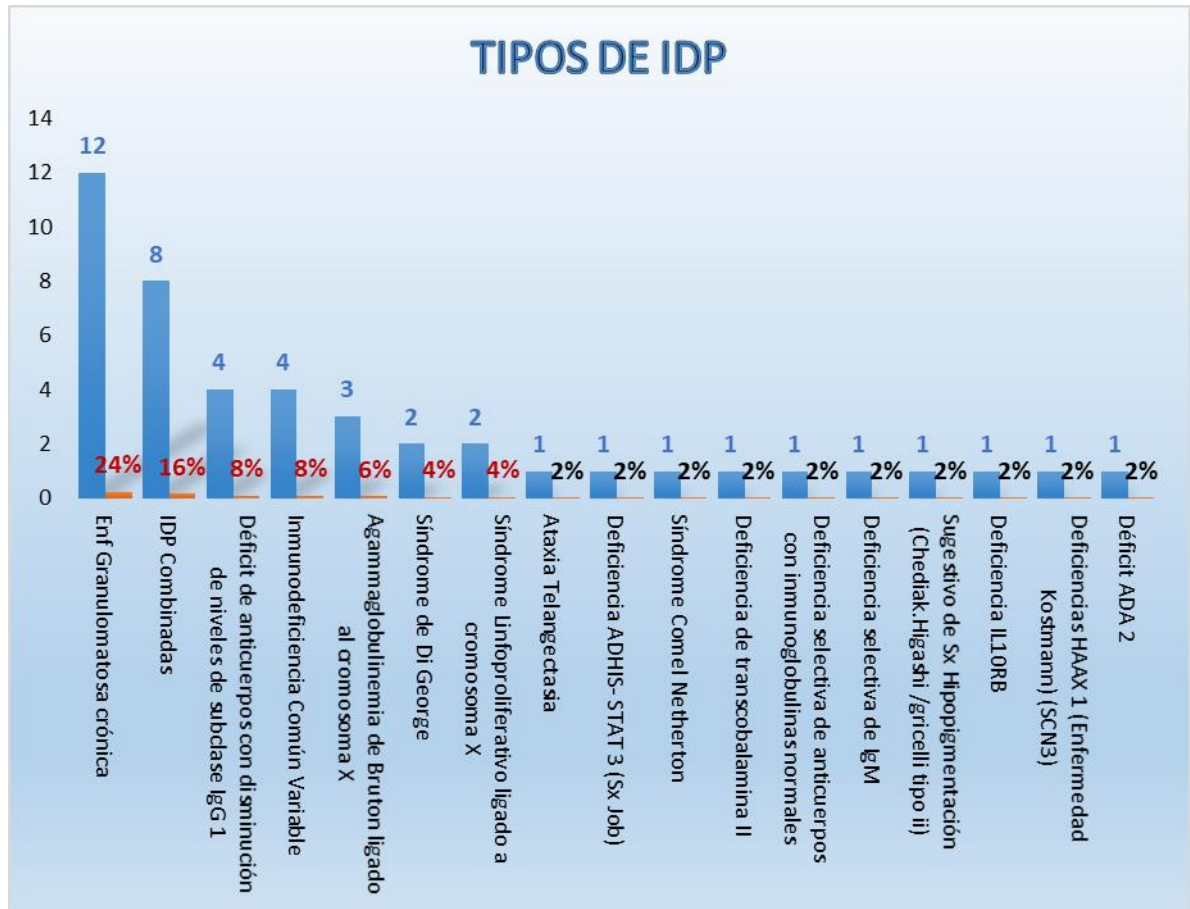


**GRAFICO 6: Etiologías Virales de población en estudio.**

### 9.3 TIPOS DE IDP

La tipificación de nuestra población en estudio de 50 pacientes, en orden de frecuencia se describen los siguientes tipos de IDP: La más frecuente corresponde a Enfermedad Granulomatosa Crónica n12 (24%), seguidos por las Inmunodeficiencias Combinadas Severas n8 (16%), que a su vez se subdividen en sus subtipos de acuerdo a su afectación genética (Deficiencia de CD3 delta, Deficiencia RAG, Deficiencia TCR $\alpha$ , Deficiencia del complejo mayor de Histocompatibilidad tipo I, Deficiencia de ligando CD40 ligando (CD154), Deficiencia de DOCK8, Haploinsuficiencia RELA, y una No Especificada, descritos en el anexo 1, además de, Déficit de anticuerpos con disminución de niveles de subclase IgG1 n4 (8%), Inmunodeficiencia Común Variable sin un defecto genético especificado n4 (8%), Agammaglobulinemia de Bruton ligada al cromosoma X n3 (6%), Síndrome de Di George n2 (4%), Síndrome Linfoproliferativo ligado al cromosoma X n2 (4%), de las siguientes patologías encontramos 1 caso (2%) por cada una, entre las que se encuentran: Ataxia Telangectasia, Deficiencia ADHIS- STAT 3 (Sx Job), Síndrome Comel Netherton, Deficiencia de transcobalamina II, Deficiencia selectiva de anticuerpos con inmunoglobulinas normales, Deficiencia selectiva de IgM, Sx

Hipopigmentación (Chediak.Higashi /gricelli tipo ii), Deficiencia IL10RB, Deficiencias HAAX 1 (Enfermedad Kostmann) (SCN3), Déficit ADA 2.

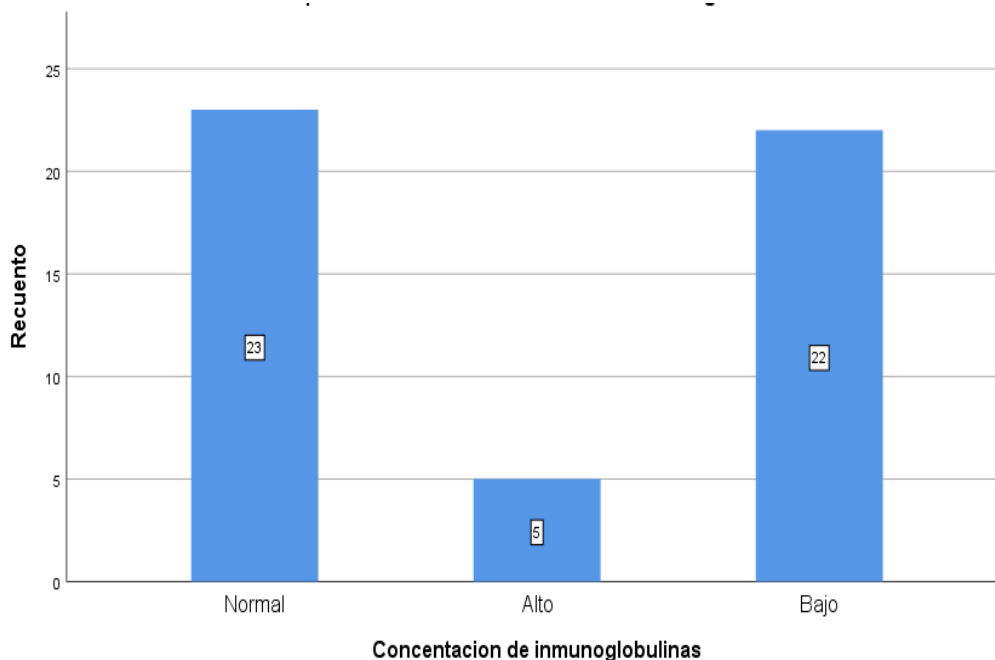


**GRÁFICO 7: Tipo de Inmunodeficiencias Primarias (IDP)**

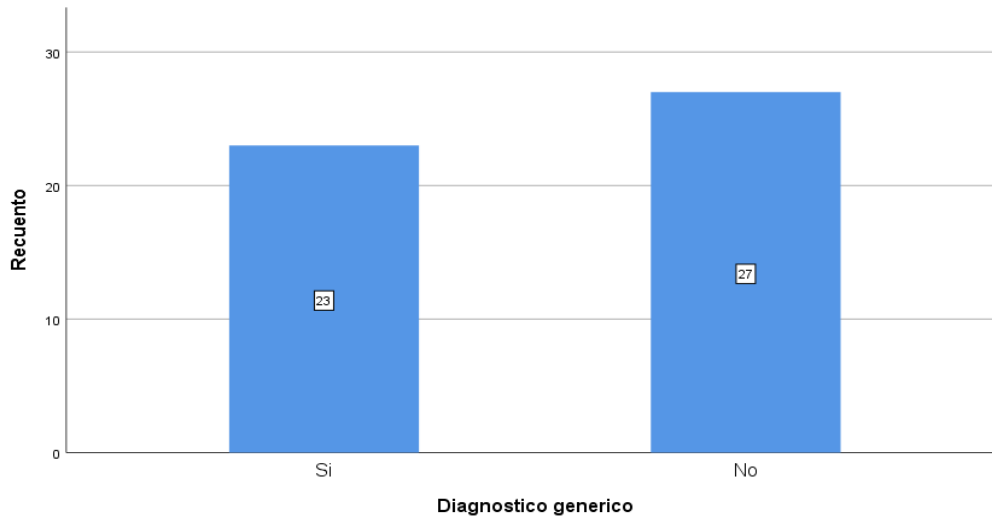
#### 9.4 Diagnóstico clínico y uso de métodos complementarios

El diagnóstico de una IDP, comprende varias fases, la primera corresponde a la sospecha de acuerdo a los signos de alarma, descritos previamente, y descartando causas de inmunodeficiencias secundarias, se inician los siguientes estudios: biometría hemática, radiografía de tórax, complementándose con estudios de niveles séricos de complemento,

inmunoglobulinas, y de acuerdo a los hallazgos descritos, se solicitan estudios dirigidos a la sospecha diagnóstica de cada patología específica, descritas en el algoritmo diagnóstico, describe en anexo 2. Es así que, dentro de los estudios complementarios a considerarse dentro de nuestra población, un dato importante a considerarse son los niveles de inmunoglobulinas, ya que no todas las IDP presentan alteraciones en las mismas, y por el contrario pueden ser normales. En nuestro estudio se observó que el 46% (n 23) estuvieron en rangos normales, un 44% (n11) en niveles bajos y en un 10% (n5) niveles altos para la edad correspondiente de cada paciente, gráfico 8. Sin embargo, una de las pruebas definitivas para confirmar su diagnóstico y su caracterización correspondiente, se basa en el genotipo, de nuestra población Si se realizaron n23 (46%), mientras que la mayoría no se la realizó n27 (54%), gráfico 9.



**GRÁFICO 8: Niveles de Inmunoglobulinas.**



**GRÁFICO 9: Frecuencia de Pruebas Genéticas realizadas.**

### 9.5 TRATAMIENTO

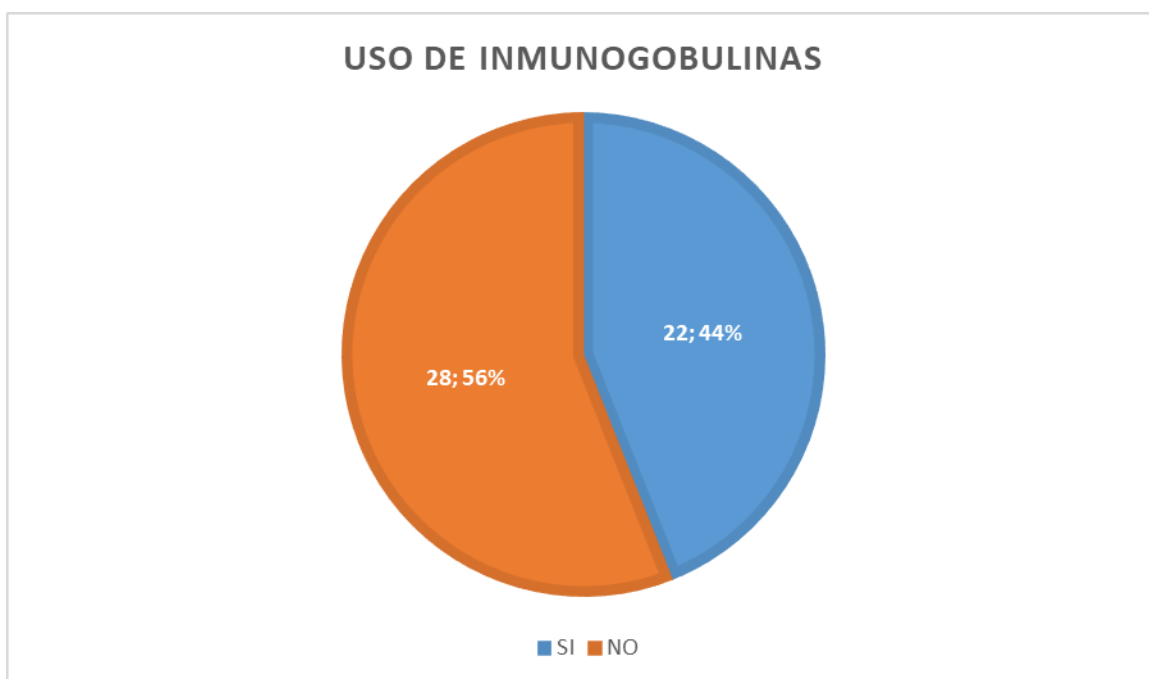
Al ser las infecciones la característica clínica más frecuente de nuestros pacientes, se menciona el requerimiento de varios esquemas de antibióticos, incluso que conllevan tratamientos prolongados, de amplio espectro, así como los de tipo profiláctico, en la gráfico 6.5.1 se describe el requerimiento de Antibioticoterapia en nuestra población, donde el 82% (n41) SI lo requirió y un 18% (n9) no lo requirió; entre otros antimicrobianos utilizados están los antimicóticos en un 32% (n16) y en un solo caso que corresponde a 2% de valganciclovir. Otro de los tratamientos que se considera usar de acuerdo al tipo de IDP, son las inmunoglobulinas, en nuestra población, fue requerido su uso en un 44% que corresponden a 22 pacientes (gráfico 6.5.2). Entre otras propuestas terapéuticas descritas en ciertos tipos de IDP, se mencionan el uso de metrotexate, mesalazina, filgastrim, antihistamínicos, cianocobalamina, en casos individuales.

Como se mencionó, existen ciertos tipos de IDP cuyo tratamiento definitivo sería un Trasplante Hematopoyético, de nuestra población SI n15 (30%) se beneficiarían y en su mayoría NO n 35 (70%), Gráfico 10.

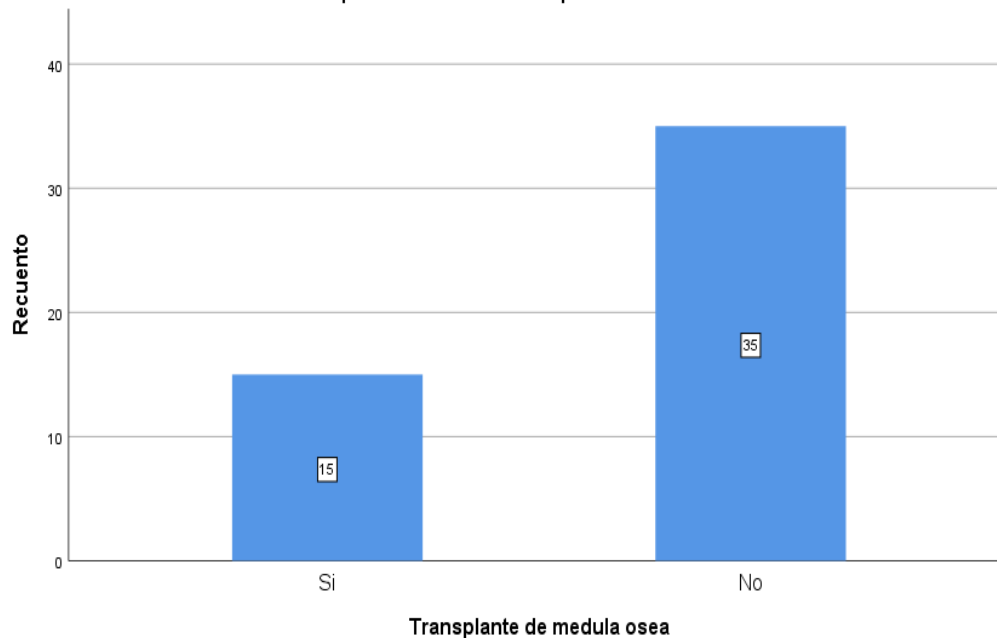




**GRÁFICO10. Requerimiento de Antibioticoterapia**



**GRÁFICO 11. Requerimiento de Inmunoglobulinas**



**GRÁFICO 12. Requerimiento de Trasplante de Médula Ósea**

## 10. DISCUSIÓN

En medio de un ambiente de constantes cambios, exposiciones y riesgos asociados a la etiología de la vida misma, como corresponde, la comprensión y conocimiento de la tipificación génica de cada individuo y sus susceptibilidades para padecer alguna patología específica como son el caso de las inmunodeficiencia primarias (IDP), surge el requerimiento científico de realizar el presente estudio observacional, de tipo descriptivo, considerando la escasez de información local correspondiente a este heterogéneo grupo de patologías que se engloban en una sola definición, enfermedades asociadas a una disfunción del sistema inmune, al realizarse esta caracterización epidemiológica y clínica se espera que sirva de referencia para efectuarse más estudios relacionados. En el Hospital Roberto Gilbert, se registraron 50 pacientes con diagnósticos confirmados de IDP en una revisión de 5 años, siendo el sexo más afectado los hombres en un 74%, lo que coincide con lo reportado en un estudio realizado en 16486 pacientes, tomados del registro europeo ESID, donde se

describe que los pacientes masculinos fueron más afectados que los femeninos (56 vs. 44%), esto se justifica además por la herencia ligada al X, lo que predispone al varón ser el afectado predominante en los primeros años de vida (18). De acuerdo a la descripción global se menciona que la incidencia de estas patologías corresponde a aproximadamente 1:1200 recién nacidos vivos (22), lo que difiere a la incidencia registrada que corresponde a 0.05, 1:1744 pacientes hospitalizados de forma anual, quizá por un déficit en su diagnóstico, ya que es preciso un alto nivel de sospecha de este tipo de patología, en un estudio realizado en la provincia del Azuay en el 2022, en una población de 77 pediatras, el 46.75% de la población conocía sobre IDP, solo respondieron el 2/3 del cuestionario correctamente (35), por lo que se debe difundir el conocimiento de estas patologías. En cuanto a la ubicación geográfica de la población en estudio, se considera que, al ser un hospital de referencia nacional, pero ubicado en la Costa ecuatoriana, la provincia con mayor número de casos con el 37% fue Guayas, no se cuenta con estadísticas locales para realizar una comparación de este resultado. En cuanto a la edad media de diagnóstico fue de 3 años, coincide con lo referido por Thalhammer en su estudio donde describe que un tercio de los pacientes presentaba una manifestación sugestiva de IDP al 1 año de vida, otro tercio entre el 1 a 5 años de vida. Es relevante que las manifestaciones clínicas más frecuentes en el estudio realizado fueron las infecciones, dentro de ellas el 60% fueron infecciones graves, con descripción de afectación con gérmenes oportunistas como *Klebsiella pneumoniae*, *Micobacterium Tuberculoso*, *Pseudomona aeruginosa*, *Salmonella Tiph* que coincide con lo descrito en publicaciones previas. El objetivo de este estudio consiste además, en identificar el tipo de inmunodeficiencias primarias que se presentan en la población pediátrica ecuatoriana considerada en la muestra expuesta, es así que se describe de acuerdo a los grupos, los que pertenecen a Inmunodeficiencias predominantes de anticuerpos como las frecuentes con un 38%, seguidos por los defectos congénitos en número y función de fagocitos en un 26%, encabezados por enfermedad granulomatosa crónica, con reporte de las dos afectaciones

genéticas CYBB y NFC2, le continúan las Inmunodeficiencias Combinadas Severas en un 16%, Inmunodeficiencias con Síndromes bien conocidos 12%, Enfermedades con Disregulación Inmune 8%, Desordenes Autoinflamatorios 2%, lo que contrasta con la población japonesa descrita en un estudio por a base de datos de cuyo país, quienes realizaron un seguimiento de estos pacientes durante 10 años del 2007 al 2017, con un registro de 4481 pacientes, los trastornos más comunes son los autoinflamatorios 39%, le siguen las deficiencias predominante de anticuerpos 14.4%, mientras que, las inmunodeficiencias con características sindrómicas, las enfermedades de disregulación inmune fueron representadas en un 8.7% cada grupo, le siguen los defectos congénitos de los fagocitos en un 7.9% y las inmunodeficiencias combinadas en un 3.9% (13), no obstante, las estadísticas de este estudio se acercan a la reflejada por la población Mexicana a través de un estudio realizado en 40 pacientes durante 15 años, del 2004 al 2019, reportaron las más frecuentes: las inmunodeficiencias que afectaban la inmunidad celular y humoral, e inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos en un 32.5% cada grupo (34), de este mismo grupo de estudio se reporta que fallecieron un 35% (n14), entre las causas descritas se mencionan BCGitis, neumonía, sepsis, hemorragia cerebral, absceso pulmonar, abdominal, meningoencefalitis, o por enfermedad injerto contra huésped como complicación postransplante (34), esta cifra se compara con los resultados descritos donde la mortalidad fue de un 20% (n10).

## **11. CONCLUSIONES**

Del presente estudio se concluye que la incidencia de los casos presentados es del 0.05% del total de pacientes hospitalizados en el período 2017-2022, baja en relación a otras patologías pero de mucha relevancia por el riesgo de mortalidad, la caracterización epidemiológica describe la edad de diagnóstico una media de 3.67, la edad mínima de debut de estas patologías de 3 meses y la máxima de edad de diagnóstico a los 13 años, y como media de la edad de

mortalidad 1.81, del total de 9 pacientes que fallecieron que corresponde a un 18% del total de los casos.

El sexo predominante coincide con lo expuesto de forma internacional, son los varones, y el lugar de residencia más frecuente corresponde a la provincia del Guayas 74%. Es crucial destacar la importancia del diagnóstico temprano de las inmunodeficiencias primarias. Cuanto antes se identifiquen, se pueden iniciar tratamientos adecuados y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Considerando los signos de alarmas descritos ante una sospecha de IDP, en este estudio se determina que la consanguinidad no es un factor determinante, ya que la mayoría de los pacientes en un 92% no presentaron consanguinidad vs un 8% que sí presentaron este antecedente. La caída del cordón umbilical después de los 30 días no se presentó en ningún paciente del presente estudio. Y entre sus manifestaciones clínicas más frecuentes se encuentran las infecciones entre las que destacan neumonía, dermatitis recurrente y abscesos a repetición.

Se puede concluir que existen numerosos tipos de inmunodeficiencias primarias, cada una con sus características únicas. Esto subraya la complejidad del sistema inmunológico y la necesidad de una clasificación precisa para un manejo adecuado. Las inmunodeficiencias primarias pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Esto incluye la necesidad de tratamientos regulares, hospitalizaciones y preocupaciones sobre infecciones recurrentes. En relación a la variedad de tratamientos específicos requeridos para cada IDP, se dispone de inmunoglobulinas para la terapia de reemplazo, lo que conlleva a una mejor supervivencia a pesar de las comorbilidades presentes en estas patologías, no obstante, otro tipo de terapias como la genética, que emplea transfusión de células CD34+ autólogas, y los trasplantes de médula ósea para IDP, aún no se realizan en el Ecuador, esto debe ser considerado por el Sistema de Salud, para brindar atención y dotación de recursos, con consecuente disminución de la mortalidad y mejoraría de la calidad de vida a este grupo poblacional.

## 12. RECOMENDACIONES

Conocer sobre inmunodeficiencias primarias y contribuir en su oportuno diagnóstico, contribuye de forma importante a que se mejoren las condiciones médicas asociadas a estas patologías y a su vez a desarrollar tratamientos más eficaces, mismos que optimicen la calidad de vida de los pacientes que las padecen.

Como recomendaciones generales, se debe ampliar los estudios de investigación asociados con este grupo de patologías de las cuales se conoce tiene poca información local, y asociar la prevalencia a nivel nacional, con una base de datos nacional, como la que se disponen en países europeos o asiáticos, para su vigilancia epidemiológica y control de casos de los pacientes, incluso de aquellos quienes han optado por terapéuticas brindadas de forma internacional, como el caso de pacientes trasplantados.

Es importante evaluar el impacto psicológico y la calidad de vida de las personas que viven con una IDP, se sugiere un estudio prospectivo que incluyan encuestas o entrevistas cualitativas. Se incentiva en la investigación de nuevas herramientas de diagnóstico, que vayan desde biomarcadores específicos, pruebas genéticas específicas, mismas que nos permitan identificar de forma más amplia a nuestra población, y de esta forma lograr tener una caracterización molecular de las inmunodeficiencias primarias presentes en la población pediátrica ecuatoriana.

La motivación principal a la que invita este estudio, al ampliar los conocimientos de las IDP, colocarlas en el radar de sospecha diagnóstica, solicitar los estudios pertinentes y realizar un diagnóstico oportuno para lograr un tratamiento eficaz, así como una consejería genética correspondiente, este tipo de investigación debe ser continua y progresiva y de esta forma conseguir una mejor calidad de vida y supervivencia para estos pacientes.

### 13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barrón LC, López González M, Castañeda BG. 8 ciencia • abril-junio de 2015.
2. Zenteno-Savín T, Reyes-Ramos CA, Symon TE, Ramirez-Jirano LJ, Bitzer-Quintero OK, Gaxiola-Robles R. Bases del Bases del Funcionamiento Funcionamiento del Sistema del Sistema Inmune Inmune. 2020;6(1):55-66. Disponible en: <https://doi.org/10.18846/renaysoc.2020.06.06.01.0005>
3. Amaya-Uribe L, Rojas M, Azizi G, Anaya JM, Gershwin ME. Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review. Vol. 99, Journal of Autoimmunity. Academic Press; 2019. p. 52-72.
4. Devonshire AL, Makhija M. Approach to primary immunodeficiency. Allergy Asthma Proc. 1 de noviembre de 2019;40(6):465-9.
5. Gerard Seltzer MD†, SBMD‡, and MTPHD§. 42\_agamaglobulinemia\_NEJM195502172520702. N Engl J Med. 1955;252-5.
6. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol. 1 de octubre de 2022;42(7):1473-507.
7. Good RA. Experiments of nature in the development of modern immunology. 1991.
8. Ameratunga R, Longhurst H, Lehnert K, Steele R, Edwards ESJ, Woon ST. Are All Primary Immunodeficiency Disorders Inborn Errors of Immunity? Front Immunol. 21 de julio de 2021;12.
9. Renzi S, Langenberg-Ververgaert KPS, Waespe N, Ali S, Bartram J, Michaeli O, et al. Primary immunodeficiencies and their associated risk of

malignancies in children: an overview. Vol. 179, *European Journal of Pediatrics*. Springer; 2020. p. 689-97.

10. Español T. MT, HM. Diagnóstico de inmunodeficiencias primarias. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría*. :77-81.

11. Coria Ramírez E, Padilla SE, Rosales FE, Eugenia M, Camaño V, Blancas Galicia L. Núm. 5, septiembre-octubre [Internet]. Vol. 57, *Revista Alergia México*. 2010. Disponible en: [www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

12. *Revista Cubana de Reumatología*. 2020;22(2): e133 [Internet]. Disponible en: <https://orcid.org/0000-0002-8451-6615>

13. Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, Endo A, Imai K, Nonoyama S. The Primary Immunodeficiency Database in Japan. Vol. 12, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2022.

14. Miyazawa H, Wada T. Reversion Mosaicism in Primary Immunodeficiency Diseases. Vol. 12, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2021.

15. Olaya M, Cleves D, Guzmán T, Torres-Canchala L, Pachajoa H, Medina-Valencia D, et al. Demographic and clinical characterization of pediatric group patients with inborn errors of the immune system in a Colombian tertiary hospital. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2022;50(4):17-22.

16. García-Domínguez M, Valero-Gálvez G del C, Velázquez-Ríos CA, Blancas-Galicia L. Registro de errores innatos de la inmunidad en un hospital pediátrico. *Rev Alerg Mex*. 4 de febrero de 2021;67(3).

17. Mohammadi F, Yadegar A, Mardani M, Ayati A, Abolhassani H, Rezaei N. Organ-based clues for diagnosis of inborn errors of immunity: A practical guide for clinicians. Vol. 11, *Immunity, Inflammation and Disease*. John Wiley and Sons Inc; 2023.

18. Thalhammer J, Kindle G, Nieters A, Rusch S, Seppänen MRJ, Fischer A, et al. Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of



immunity include infections and noninfectious manifestations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 de noviembre de 2021;148(5):1332-1341.e5.

19. Hernández-Martínez C, Espinosa-Rosales F, Espinosa-Padilla SE, Rosa Hernández-Martínez A, Blancas-Galicia L, Lizbeth Blancas-Galicia D. Conceptos básicos de las inmunodeficiencias primarias Basics of primary immunodeficiencies *inmunología* [Internet]. Vol. 63, Rev Alerg Méx. 2016. Disponible en: [www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

20. García-Torres DA, Macías-Robles AP, Pérez-Jiménez L, Rodríguez-Saldaña MB, Albores-Chávez YF, Tlacuilo-Parra A, et al. Clinical characteristics of primary immunodeficiencies in children from a tertiary hospital. *Rev Alerg Mex*. 2020;67(3):202-

21. Olaya-Vargas A., Coronel-Morán R., Rivera-Luna R., Bravo-Lindoro A, Bejar-Ramirez Y., Lormendez-Jácome D. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pediatría: Una alternativa de tratamiento en inmunodeficiencias primarias. *Revista de Investigación Clínica*, Vol 57, Num.2, Marzo-Abril 2005, pp 324-332.

22. Pere Soler Palacín. Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias en Pediatría. AEPap (ed) Congreso de Actualización en Pediatría 2023. 2023;3.0:167-76.

23. Dvorak CC, Haddad E, Heimall J, Dunn E, Buckley RH, Kohn DB, et al. The diagnosis of severe combined immunodeficiency (SCID): The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) 2022 Definitions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 de febrero de 2023;151(2):539-46.

24. Leclerc-Mercier S, Bodemer C, Bourdon-Lanoy E, Larousserie F, Hovnanian A, Brousse N, et al. Early skin biopsy is helpful for the diagnosis and management of neonatal and infantile erythrodermas. *J Cutan Pathol*. febrero de 2010;37(2):249-55.

25. Cutts L, Bakshi A, Walsh M, Parslew R, Eustace K. Diagnosing Omenn syndrome. *Pediatr Dermatol*. 1 de marzo de 2021;38(2):541-3.

26. Malik MA, Masab M. Wiskott-Aldrich Syndrome. *Brenner's Encyclopedia of Genetics: Second Edition* [Internet]. 26 de junio de 2023 [citado 20 de agosto de 2023];346-346. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539838/>
27. Amirifar P, Ranjouri MR, Lavin M, Abolhassani H, Yazdani R, Aghamohammadi A. Ataxia-telangiectasia: epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. Vol. 16, *Expert Review of Clinical Immunology*. Taylor and Francis Ltd.; 2020. p. 859-71.
28. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman JAS, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 19 de noviembre de 2015;1.
29. Janet Quintero Chang. Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes pediátricos con deficiencia selectiva de Inmunoglobulina A. ECIMED. 2021. D[http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16\\_4/article/view/1364](http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_4/article/view/1364)
30. Szczawinska-Poplonyk A, Schwartzmann E, Bukowska-Olech E, Biernat M, Gattner S, Korobacz T, et al. The pediatric common variable immunodeficiency — from genetics to therapy: a review. Vol. 181, *European Journal of Pediatrics*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 1371-83.
31. Cardenas-Morales M, Hernandez-Trujillo VP. Agammaglobulinemia: from X-linked to Autosomal Forms of Disease. Vol. 63, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. Springer; 2022. p. 22-35.
32. Yu HH, Yang YH, Chiang BL. Chronic Granulomatous Disease: a Comprehensive Review. Vol. 61, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. Springer; 2021. p. 101-113.
33. Dilley M, Wangberg H, Noone J, Geng B. Primary immunodeficiency diseases treated with immunoglobulin and associated comorbidities. *Allergy Asthma Proc*. 1 de enero de 2021;42(1):78-86.

34. Nuñez-Nuñez M., Lona-Reyes, J., Cortés-González S., Mallinali-Navarro R., Orozco-Alvarado A., González-Ramella O., Orozco-Alatorre L. Supervivencia de pacientes pediátricos con inmunodeficiencias primarias en un hospital público del occidente de México. Arch Argent Pediatr. 1 de junio de 2021;119(3).
35. Rodríguez Pinza Michelle, Conocimientos de Pediatras sobre Inmunodeficiencias Primarias. Cuenca-Azuay-Ecuador. 2021-2022. Dialnet, 2022, p1-29.

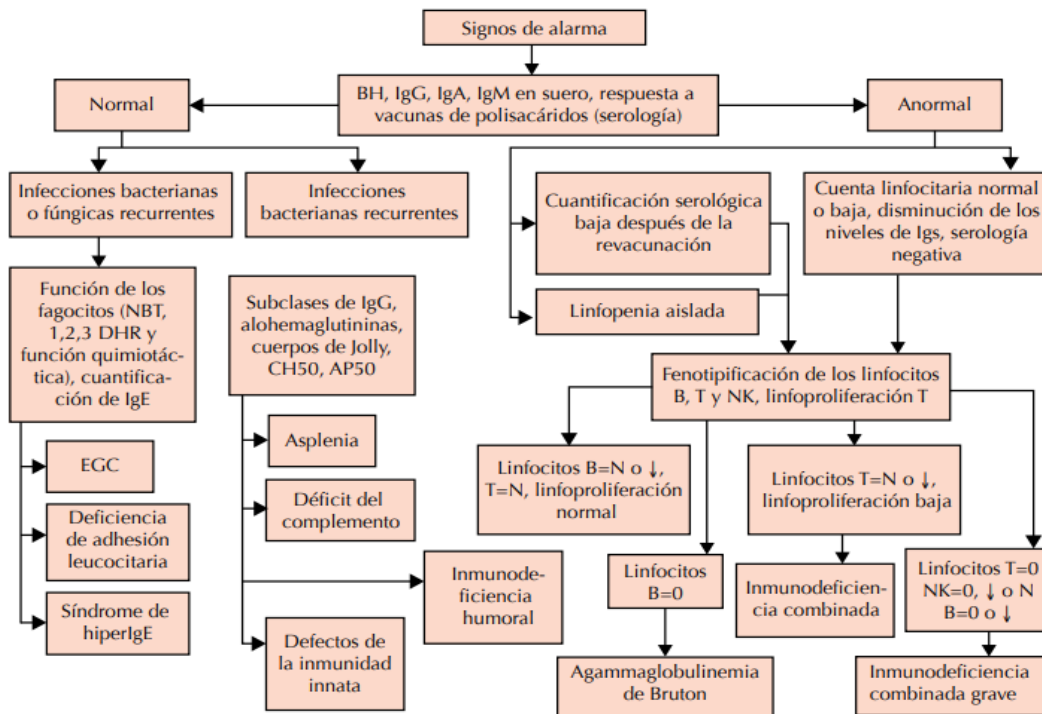
## 14. ANEXOS

GRUPO DE IDP	SUBTIPO	ENFERMEDAD	DEFECTO GENÉTICO		# CASOS	MORTALIDAD	TRASPILANTES
INMUNODEFICIENCIAS QUE AFECTAN LA INMUNIDAD HUMORAL Y CELULAR. INMUNODEFICIENCIA COMBINADAS	Inmunodeficiencia combinada severa T-B+	Deficiencia de CD3 delta	CDE delta	AR	1 caso		
	Inmunodeficiencia combinada severa T-B-	Deficiencia RAG	RAG1	AR	1 caso	SI	SI, pero falleció
		No Especificada	No tiene		1 caso		
	Inmunodeficiencia combinada menos profunda que una severa	Deficiencia TCR $\alpha$	TRAC	AR	1 caso	Murió a los 5 meses	
		Deficiencia del complejo mayor de Histocompatibilidad tipo I	TAP1	AR	1 caso		
		Deficiencia de ligando CD40 (CD154)	CD40LG	XL	1 caso	murió al 1 año	
		Deficiencia de DOCK8	DOCK8	AR	1 caso		
	Haploinsuficiencia RELA	RELA	AD	1 caso	Murió a los 3 meses		
INMUNODEFICIENCIAS CON SÍNDROMES BIEN DEFINIDOS	Defectos en la reparación de ADN	Ataxia Telangectasia	No tiene	AR	1 caso		
	Defectos del timo con anomalías congénitas adicionales	Síndrome de Di George	Delección de brazo largo de cromosoma 22 (22q11.2) TBX1	AR	2 casos		
	Síndromes Hiper IgE	Deficiencia ADHIS-STAT 3 (Sx Job)	STAT3		1 caso		
		Síndrome Comel	SPINK5	AR	1 caso		

		Netherton					
	Defectos de la Vitamina B12 y Metabolismo de los folatos	Deficiencia de transcobalamina II	No tiene	AR	1 caso		
<i>INMUNODEFICIENCIAS PREDOMINANTE DE ANTICUERPOS</i>	Deficiencias de isotipo, cadena ligera o funcionales con números generalmente normales de células B	Déficit selectivo de IgA	No tiene		6 casos		
		Déficit de anticuerpos con disminución de niveles de subclase IgG 1	No tiene		4 casos	1 murió a los 3 años	
		Deficiencia selectiva de anticuerpos con inmunoglobulinas normales	No tiene		1 caso		
		Deficiencia selectiva de IgM	No tiene		1 caso		
	Agammaglobulinemias	Agammaglobulinemia de Bruton ligado al cromosoma X	BTK	XL	3 casos		
	Reducción severa en al menos 2 tipos de Inmunoglobulinas, con número de células B normales o bajas	Inmunodeficiencia Común Variable sin un defecto genético especificado	No tiene		4 casos		
<i>ENFERMEDADES CON DISREGULACIÓN INMUNE</i>	Síndromes de Linfocitosis Hemofagocítica familiar con hipopigmentación	Sugestivo de Sx Hipopigmentación (Chediak-Higashi /gricelli tipo ii)	No tiene		1 caso		
	Disregulación inmune con Colitis	Deficiencia IL10RB	IL10		1 caso	murió al 1 año	
	Susceptibilidad para Epstein Barr y condiciones	Síndrome Linfoproliferativo ligado a cromosoma	SH2D1A	XL	2 casos		

	Linfoproliferativa	X, Deficiencia SAP (XLP1)					
<b>DEFECTOS CONGÉNITOS EN NÚMERO Y FUNCIÓN DE FAGOCITOS</b>	Defectos de la explosión respiratoria	Enfermedad Granulomato sa Crónica Ligada a X	CYBB	XL	6 casos	2 muriero n a los 2 años, 11 meses	#3 Traspla ntados: 2 vivos, 1 murió
		Enfermedad Granulomato sa Crónica Autosómico recesivo	NCF2	AR	4 casos	1 murió a los 2 años	
		Enfermedad Granulomato sa Crónica Autosómico recesivo	No tiene		1 casos	1 murió	
	Neutropenias Congénitas	Deficiencias HAAX 1 (Enfermedad Kostmann) (SCN3)	HAX1	AR	1 caso		
<b>DESÓRDENES AUTOINFLAMA TORIOS</b>	Interferonopatías	Déficit ADA 2	ADA 2	AR	1 caso		

ANEXO 1: Clasificación de Las Inmunodeficiencias Primarias en la población pediátrica con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria atendidos en hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde en el período 2017-2022. AUTOR: Gilda Yáñez Lema



ANEXO 2: Algoritmo para diagnóstico de un paciente con probable IDP. BH: biometría hemática; IgG: inmunoglobulina G; IgA: inmunoglobulina A; IgM: inmunoglobulina M; NBT: nitroazul de tetrazolio; 1,2,3 DHR: dihidrorodamina; EGC: enfermedad granulomatosa crónica; Igs: inmunoglobulinas; CH50: complemento hemolítico (vía clásica); AP50: vía alterna del complemento.

Tomado de: Hernández-Martínez C, Espinosa-Rosales F, Espinosa-Padilla SE, Rosa Hernández-Martínez A, Blancas-Galicia L, Lizbeth Blancas-Galicia D. Conceptos básicos de las inmunodeficiencias primarias Basics of primary immunodeficiencies inmunología [Internet]. Vol. 63, Rev Alerg Méx. 2016. Disponible en: [www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

TABLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE IDP

#	H C	NOMBRE	EDAD DE DIAGNOSTICO	FECHA DE NACIMIENTO	TIPO DE IDP	DIAGNOSTICO GENÉTICO	PROVENIENTE	SEXO			PADRES COSANGUÍNEOS		ESTADO NUTRICIONAL		
								HOMBRE	MUJER	AMBIGUO	SI	NO	DESNUTRIDO	EUTRÓFICO	OBESO

REACCIÓN A VACUNAS			CAIDA DEL CORDON MÁS DE 30 DÍAS		MEGALIAS		CARDIOPATIA			NEOPLASIA			MUERTE DE MENOR SIN CAUSA CONOCIDA	
SI	NO	CUAL	SI	NO	HEPATOMEGALIA	ESPLENOMEGALIA	SI	NO	CUAL	SI	NO	CUAL	SI	NO

INFECCIONES																									
MENINGITIS		NEUMONIA		SINUSITIS		INFECCIONES EN MISMO SITIO		ABSCESO A REPETICION		DIARREA PROLONGADA		DERMATITIS RECURRENTES			ESTOMATITIS		REQUERIMIENTO DE ATB AMPLIO ESPECRO		FIEBRE PERSISTENTE		OTITIS				
SI	NO	SI	NO	SI	2	SI	2	SI	2	SI	2	SI	N	CU	AL	SI	2	SI	2	SI	2	SI	N	CU	AL



GÉRMENES OPORTUNISTAS						SEPSIS	
SI	NO	BACTERIAS	VIRUS	HONGOS	SI	NO	

NIVELES DE INMUNOGLOBULINAS			CITOPENIAS				CARDIOPATIA		NEURODESARROLLO	
NORMAL	ALTO	BAJO	ANEMIA	NEUTROPENIA	LINFOPENIA	TROMBOCITOPENIAS	1	NO	NOMAL	RETRASO

TIMO		SINDROME AGREGADO	NÚMERO DE HOSPITALIZACIONES AL AÑO	PROPUESTA TERAPEUTICA	COMORBILIDAD	MORTALIDAD			AMERITA TRANSPLANTE DE MÉDULA ÓSEA	
PRESENTE	AUSENTE					SI	NO	EDAD	SI	NO

ANEXO 3: Tabla de Recolección de Datos de IDP.

Autor: Gilda Yáñez Lema



## DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Yánez Lema Gilda Lisette**, con C.C: # 0925488538 autor/a del trabajo de titulación: **Caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes pediátricos con diagnóstico de Inmunodeficiencia Primaria atendidos en Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde en el período 2017-2022**, previo a la obtención del título de **Pediatra** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 20 de septiembre del 2023

f. \_\_\_\_\_

Nombre: **Yánez Lema Gilda Lisette**

C.C: **0925488538**



## REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

### FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

<b>TEMA Y SUBTEMA:</b>	Caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes pediátricos con diagnóstico de Inmunodeficiencia Primaria atendidos en Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde en el período 2017-2022		
<b>AUTOR(ES)</b>	Gilda Lissette Yáñez Lema		
<b>REVISOR(ES)/TUTOR(ES)</b>	Miguel Ángel Cedeño Martínez		
<b>INSTITUCIÓN:</b>	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
<b>FACULTAD:</b>	Escuela de Graduados de Ciencias de la Salud		
<b>CARRERA:</b>	Especialización en Pediatría		
<b>TÍTULO OBTENIDO:</b>	Especialista en Pediatría		
<b>FECHA DE PUBLICACIÓN:</b>	20 de septiembre del 2023	<b>No. PÁGINAS:</b>	63
<b>ÁREAS TEMÁTICAS:</b>	Pediatría, Inmunología		
<b>PALABRAS CLAVES/KEYWORDS:</b>	Inmunodeficiencias primarias, Inmunidad, Enfermedades del Sistema Inmune, inmunoglobulinas, genética, Herencia.		
<b>RESUMEN/ABSTRACT:</b>	<p>Las alteraciones del sistema inmune, pueden ser primarias o secundarias, siendo las inmunodeficiencias primarias (IDP) defectos intrínsecos en una o más proteínas del sistema inmune celular o humoral, generando un grupo amplio y heterogéneo de patologías, hereditarias, en su mayoría autosómicas recesivas, con manifestaciones clínicas presentes incluso desde su nacimiento, entre las que se mencionan recurrencia y susceptibilidad anómala de infecciones, autoinmunidad, enfermedades autoinflamatorias, alergia, falla de médula ósea y/o malignidad. De acuerdo a la última revisión del 2022 del Comité de expertos de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas, se han descrito 485 errores innatos de la inmunidad, sin embargo, se describe que tienen una baja prevalencia, pero su gravedad y alto riesgo de mortalidad requieren que su abordaje clínico se base en instrumentos de diagnóstico que permitan su detección temprana. Actualmente se ha optimizado el diagnóstico de acuerdo a los conocimientos clínicos de los defectos moleculares y celulares de este grupo de enfermedades, siendo necesario su sospecha que conllevaría a un diagnóstico oportuno y tratamiento eficaz en algunos casos.</p>		
<b>ADJUNTO PDF:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
<b>CONTACTO CON AUTOR/ES:</b>	<b>Teléfono:</b> +593-992590043	<b>E-mail:</b> gigi2492@hotmail.com	
<b>Apellidos, Nombres completos CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::</b>	<b>Nombre:</b> Vincés Balanzategui Linna		
	<b>Teléfono:</b> +593-98-716-5741		
	<b>E-mail:</b> linavi40blue@hotmail.com		
<b>SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA</b>			
<b>Nº. DE REGISTRO (en base a datos):</b>			
<b>Nº. DE CLASIFICACIÓN:</b>			
<b>DIRECCIÓN URL (tesis en la web):</b>			