

## Clinical characteristics of primary immunodeficiencies in children from a tertiary hospital

### Características clínicas de las inmunodeficiencias primarias en niños de un hospital de tercer nivel

Dayeli Anani García-Torres,<sup>1</sup> Ana Paola Macías-Robles,<sup>1</sup> Liliana Pérez-Jiménez,<sup>1</sup> María Berenice Rodríguez-Saldaña,<sup>1</sup> Yensi Fabiola Albores-Chávez,<sup>1</sup> Alberto Tlacuilo-Parra,<sup>2</sup> Cynthia Irais Martínez-Martínez,<sup>1</sup> Christopher Alonso-Llanes<sup>1</sup>

#### Abstract

**Background:** Primary immunodeficiencies are diseases that are caused by one or more defects in the immune system.

**Objective:** The purpose of the article is to describe the characteristics of the immunodeficiencies that were diagnosed in a pediatric hospital, which forms a reference center in the West of Mexico.

**Methods:** A cross-sectional study of pediatric patients with primary immunodeficiency in a pediatric hospital in Guadalajara, Jalisco.

**Results:** 60 patients were registered, of which 21% were female, and 78% were male. Predominant immunodeficiencies of antibodies formed the largest group (46% of patients). X-linked agammaglobulinemia was the most frequent immunodeficiency (21%); other frequent diagnoses were common variable immunodeficiency, and IgG subclass deficiency. The average age of the patients that were diagnosed was of 6.3 years. The most common initial manifestations were infectious processes (46%), and pneumonia was the frequent diagnosis (30%). Autoimmune manifestations were observed in 13% of patients; 67% of the patients were found with immunoglobulin replacement therapy, with which a decrease in hospitalizations from 3.2 times to 0.13 times was observed. There were two deceased patients due to surgical complications of cardiac correction and intestinal reconnection.

**Conclusion:** Knowing the behavior of primary immune deficiencies in our environment allows the opening of areas of opportunity in order to improve the survival and quality of life of our patients.

**Key words:** Primary immunodeficiency; Common variable immunodeficiency; X-linked agammaglobulinemia; Chronic granulomatous disease; Intravenous immunoglobulin

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

#### ORCID

Dayeli Anani García-Torres, 0000-0002-8803-3944; Ana Paola Macías-Robles, 0000-0003-1413-6526; Liliana Pérez-Jiménez, 0000-0002-7673-4196; María Berenice Rodríguez-Saldaña, 0000-0001-5020-3955; Yensi Fabiola Albores-Chávez, 0000-0002-9105-3460; Alberto Tlacuilo-Parra, 0000-0003-0747-7189; Cynthia Irais Martínez-Martínez, 0000-0002-5228-678X; Christopher Alonso-Llanes, 0000-0002-7551-6752



## Resumen

**Antecedentes:** Las inmunodeficiencias primarias son un grupo de enfermedades causadas por uno o más defectos del sistema inmunitario.

**Objetivo:** Describir las características de las inmunodeficiencias diagnosticadas en un hospital pediátrico de tercer nivel que constituye un centro de referencia en el Occidente de México.

**Métodos:** Estudio transversal de pacientes pediátricos con inmunodeficiencias primarias atendidos en un hospital pediátrico en Guadalajara, Jalisco.

**Resultados:** Se registraron 60 pacientes, 21 % mujeres y 78 % hombres. Las inmunodeficiencias predominantes de anticuerpos constituyeron el grupo más numeroso (46%). La agammaglobulinemia ligada al cromosoma X fue la inmunodeficiencia más frecuente, con 21 % del registro. Otros diagnósticos frecuentes fueron inmunodeficiencia común variable y deficiencia de subclases de IgG. El promedio de edad al diagnóstico fue de 6.3 años. Las manifestación inicial más común fueron los procesos infecciosos (46 %) y la neumonía fue el diagnóstico más frecuente (30 %). Las manifestaciones autoinmunes se observaron en 13 % de los pacientes; 67 % de los pacientes se encontró con sustitución de inmunoglobulina, con la cual se observó disminución en las hospitalizaciones: de 3.2 a 0.13 veces. Fallecieron dos pacientes por complicaciones quirúrgicas de corrección cardíaca y reconexión intestinal.

**Conclusión:** El conocimiento del comportamiento de las inmunodeficiencias primarias en nuestro medio permite apertura de áreas de oportunidad a fin de mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

**Palabras clave:** Inmunodeficiencia primaria; Inmunodeficiencia común variable; Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X; Enfermedad granulomatosa crónica; Inmunoglobulina intravenosa

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional de Occidente, Hospital de Pediatría, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica, Jalisco, México

<sup>2</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional de Occidente, Hospital de Pediatría, División de Investigación en Salud, Jalisco, México

Correspondencia: Dayeli Anani García-Torres.  
dayeli\_anani@hotmail.com

Recibido: 2019-12-11

Aceptado: 2020-03-24

DOI: 10.29262/ram.v67i3.721

## Abreviaturas y siglas

IDP, inmunodeficiencias primarias

Ig, inmunoglobulina

IUIS, International Union of Immunological Societies

## Introducción

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) se han descrito desde 1950 como enfermedades heterogéneas derivadas de anomalías del sistema inmunitario en las que se combinan infecciones, autoinmunidad, linfoproliferación, procesos granulomatosos, atopia o malignidad, causadas por una alteración genética.<sup>1</sup>

Desde 1990, las IDP son clasificadas por el Comité de Expertos para Inmunodeficiencias Primarias de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas

(International Union of Immunological Societies, IUIS) y actualmente son denominadas errores innatos de la inmunidad. En su más reciente publicación han sido clasificadas en 10 grupos, los cuales se enumeran en el cuadro 1.<sup>2</sup>

Los datos epidemiológicos sobre las IDP son difíciles de obtener. Se ha determinado que las incidencias de IDP que requieren tratamiento oscilan entre 1:20 000 y 1:500 000, según el diagnóstico y la región geográfica. Generalmente se acepta que las IDP son

subdiagnosticadas porque no se tiene el conocimiento suficiente para su diagnóstico. De igual forma, los datos de mortalidad y morbilidad son limitados.<sup>3</sup>

Por lo general se indica que la sintomatología de las inmunodeficiencias primarias se inicia en la infancia, especialmente en el primer año de vida; sin embargo, hasta 25 % se diagnostica en la adolescencia o en la edad adulta; se caracterizan por el incremento en la susceptibilidad a infecciones, predisposición a neoplasias y enfermedades autoinmunes.<sup>4</sup>

El diagnóstico temprano y un adecuado tratamiento son la clave de la supervivencia y mejor calidad de vida en los pacientes. Se ha observado que la terapia de reemplazo con inmunoglobulina (Ig) disminuye la frecuencia de las infecciones bacterianas severas en pacientes con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X e inmunodeficiencia común variable. Cuando el diagnóstico se retrasa o el tratamiento es inadecuado, la IDP puede progresar a daños orgánicos permanentes con bronquiectasias y bronquiolitis obliterante o, incluso, la muerte por infecciones. Las inmunodeficiencias predominantes de anticuerpos se han asociado a un considerable retraso del diagnóstico, de 2.5 a 6.7 años en Latinoamérica, dependiendo del país estudiado, lo cual podría atribuirse al desconocimiento de las IDP por la comunidad médica.<sup>5</sup>

Es vital el diagnóstico antes de que se desarrollen daños orgánicos o la muerte; en algunos casos, el trasplante de células hematopoyéticas ofrece un tratamiento curativo. El primer paso para el diagnóstico es la historia clínica, en busca del tiempo de caída del cordón umbilical, sangrados, dermatitis de inicio temprano, aftas orales, infecciones y respuesta a tratamientos antibióticos; información que debe completarse con la exploración física, prestando atención a características dismórficas, evaluación del tejido linfoide, higiene oral, onicomicosis y abscesos. Posteriormente se deben evaluar los componentes del sistema inmunitario y efectuar el diagnóstico molecular.<sup>6</sup>

El objetivo del presente artículo es describir las características de las IDP diagnosticadas en un hospital pediátrico de tercer nivel, centro de referencia en el Occidente del país.

## Métodos

Se realizó un estudio transversal de pacientes menores de 16 años en seguimiento por el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro

Médico Nacional de Occidente, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se revisaron los expedientes clínicos y se incluyeron los de pacientes que reunían los criterios clínicos y de laboratorio de la European Society for Immunodeficiencies, los cuales fueron estratificados siguiendo la clasificación de la IUIS (cuadro 1).

Cuadro 1. Clasificación de las inmunodeficiencias primarias de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas 2020<sup>2</sup>

1	Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad humoral y celular
2	Inmunodeficiencias asociadas a características sindrómicas
3	Inmunodeficiencias predominantes de anticuerpos
4	Enfermedades de disregulación 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

Los pacientes se agruparon en ocho categorías principales acordes con el cuadro 1; la novena categoría permite la documentación de inmunodeficiencias indefinidas. Dentro de estas categorías se realizó una subclasificación conforme las entidades clínicas definidas por la IUIS. Cada subregistro requiere completar un conjunto homogéneo de información.

Los datos de los pacientes se ingresaron en el registro y se capturaron en cada visita de seguimiento posterior a la consulta, así como las fechas de fallecimiento. Los procedimientos fueron realizados con apego a las normas éticas, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y la Declaración de Helsinki.

Se realizó un análisis retrospectivo de datos; las entradas en las que faltaba información se excluyeron del análisis, el cual incluyó el número de diferentes enfermedades representadas, la distribución geográfica de los pacientes en el Occidente de

México, la distribución por edad y sexo, así como la edad de inicio y el retraso en el diagnóstico. También se registraron los datos sobre las principales intervenciones en el tratamiento de los pacientes.

## Resultados

Se registraron 60 pacientes, de los cuales 13 fueron del sexo femenino (21 %) y 47 del masculino; 78 % fue menor de 16 años. La relación entre mujeres y hombres fue de 1:3.4.

Los trastornos de anticuerpos constituyeron el grupo más numeroso, representado por 28 pacientes (46 %). La inmunodeficiencia con mayor frecuen-

cia en nuestra serie fue la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, con 13 pacientes registrados (21.6 %), seguida por la inmunodeficiencia común variable con seis pacientes (10 %) y deficiencias de subclases de IgG con cuatro pacientes (6.6 %); otros diagnósticos fueron deficiencias en la respuesta a polisacáridos (3.5 %), angioedema hereditario (3.5 %) y neutropenia congénita (3.5 %). Se registraron cinco pacientes (8.3 %) con inmunodeficiencia secundaria por enteropatía perdedora de proteínas que estaban en tratamiento con inmunoglobulina de sustitución. El desglose diagnóstico en los grupos principales de clasificación se indica en el cuadro 2.

Cuadro 2. Clasificación por diagnóstico de pacientes con inmunodeficiencias primarias

	n	%
Inmunodeficiencia que afecta la inmunidad celular y humoral	2	3.3
Severa	1	1.6
No severa	1	1.6
Inmunodeficiencia asociada a características sindrómicas	13	21.6
Síndrome de Wiskott-Aldrich	1	1.6
Síndrome hiperinmunoglobulina E	8	13.3
Síndrome DiGeorge	2	3.3
Hipoplasia de cartilago-cabello	2	3.3
Inmunodeficiencia predominante de anticuerpos	28	46
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X	13	21.6
Inmunodeficiencia común variable	6	10
Deficiencia de inmunoglobulina A	2	3.3
Deficiencia de subclases de inmunoglobulina G	4	6.6
Deficiencia de respuesta específica a antígenos de polisacáridos	3	5
Enfermedades de disregulación inmunitaria	3	5
Distrofia ectodérmica con inmunodeficiencia	1	1.6
Síndrome poliglandular	2	3.3
Defectos congénitos de fagocitos	4	6.6
Neutropenia congénita	3	5
Enfermedad granulomatosa crónica	1	1.6
Defectos de inmunidad innata	1	1.6
Susceptibilidad mendeliana a micobacterias por autoanticuerpos anti-IL-12	1	1.6
Deficiencias del complemento	4	6.6
Angioedema hereditario	3	5
Síndrome urémico hemolítico atípico	1	1.6
Inmunodeficiencias no especificadas	5	8.3
Enteropatía perdedora de proteínas	5	8.3

Los pacientes que se atienden en el hospital son de la zona occidental de México, desde Baja California hasta Colima; 58 % de los pacientes provenía del estado de Jalisco, proporción que correspondió a 35 pacientes, donde Guadalajara fue el municipio con más pacientes registrados, con 18 (31 %). Respecto al resto del país, se recibieron tres pacientes de Baja California (5 %), dos de Nayarit (8.3 %), uno de Sonora (1.6 %), dos de Colima (3.3), ocho de Michoacán (13.3 %) y uno de Tijuana (1.6 %), como puede apreciarse en el cuadro 3.

Cuadro 3. Clasificación de pacientes con inmunodeficiencia primaria según su lugar de procedencia (N = 60)

	n	%
Guadalajara	18	31
Zapopan	5	8.3
Puerto Vallarta	3	5
Tonalá	4	6.6
Tepatitlán	1	1.6
Tlajomulco	1	1.6
Autlán	1	1.6
Tala	1	1.6
Ocotlán	2	3.3
Zapotlanejo	1	1.6
Tlaquepaque	1	1.6
Baja California	3	5
Nayarit	5	8.3
Sonora	1	1.6
Colima	2	3.3
Michoacán	8	13.3
Tijuana	1	1.6

El promedio de edad al diagnóstico fue de 76 meses (6.3 años)  $\pm$  51.6 meses de desviación estándar y rango de 0 a 180 meses; el tiempo promedio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico definitivo fue de  $17.4 \pm 22.3$  meses, dependiendo de

la patología, con una fluctuación de cero a 108 meses. El retraso diagnóstico en nuestra serie de casos fue de 43.7 meses (3.6 años  $\pm$  48.2, con un rango de uno a 166 meses).

Los procesos infecciosos constituyeron la manifestación clínica inicial más común (46 %), con predominio de la neumonía en 18 pacientes (30 %), seguidos de las infecciones respiratorias de repetición y la meningitis en tres pacientes (5 %). La coexistencia de enfermedad autoinmune se observó en 13 % de los pacientes, en quienes predominó la trombocitopenia inmune (6.6 %); entre otros síntomas, la dermatitis predominó en ocho pacientes (13.3 %). Los resultados de las manifestaciones iniciales se detallan en el cuadro 4.

El promedio del número de hospitalizaciones previas al diagnóstico fue de  $3.2 \pm 5.22$ , con un rango de cero a 20 hospitalizaciones; 11 pacientes ingresaron a terapia intensiva (18.3 %) en algún momento antes del diagnóstico, con un promedio de  $19.9 \pm 18.2$  días y un rango de uno a 90 días.

Entre las comorbilidades que los pacientes presentaron con más frecuencia estuvieron el asma, la desnutrición crónica y la cardiopatía, con 6.6 %, respectivamente; otras comorbilidades comunes fueron retraso del desarrollo, síndrome de Down y neumopatía crónica. Veinticuatro pacientes (40 %), presentaron complicaciones pulmonares, de las cuales las bronquiectasias constituyeron 21 %, con 13 pacientes (cuadro 4).

Se confirmó el diagnóstico molecular en siete de los 60 pacientes (11.6 %), en quienes se identificaron mutaciones para angioedema hereditario, enfermedad granulomatosa crónica, neutropenia congénita, síndrome DiGeorge e hipoplasia de cartílago-cabello. No se informó consanguinidad en estos pacientes; cuatro fueron identificados como casos familiares.

Se registró un total de 40 pacientes a quienes se les administraba terapia de reemplazo de inmunoglobulina (67.6 %), 37 (61 %) por vía intravenosa y tres (6.6 %) por vía subcutánea. Por instrucciones de la institución, solo los pacientes con inmunoglobulina subcutánea reciben el tratamiento en su hogar; la inmunoglobulina intravenosa se administra en una unidad ambulatoria. Al momento de este informe, cuatro pacientes (6.6 %) se encontraban en protocolo de trasplante, el cual no se lleva a cabo en el hospital donde se realizó el estudio (cuadro 5).

Cuadro 4. Manifestaciones clínicas en pacientes con inmunodeficiencias primarias (N = 60)		
	n	%
<b>Síntomas iniciales</b>		
<b>Infecciosos</b>	28	46.6
Neumonía	18	30
Infecciones de vías respiratorias superiores de repetición	3	5
Tuberculosis intestinal	1	1.6
Meningitis	3	5
Artritis séptica	1	1.6
Otitis	1	1.6
Abscesos cutáneos	1	1.6
<b>Autoinmunes</b>	8	13.3
Artritis idiopática juvenil	1	1.6
Enteropatía	3	5
Trombocitopenia inmune primaria	4	6.6
<b>Otros</b>	24	40
Neutropenia	2	3.3
Dermatitis	8	13.3
Cardiopatía	3	5
Epilepsia	4	6.6
Urticaria	1	1.6
Angioedema	3	5
Pesquisa por familiar con inmunodeficiencia	3	5
<b>Comorbilidades</b>		
Desnutrición crónica	4	6.6
Retraso del desarrollo	2	3.3
<b>Anatómicas</b>		
Fistula de líquido cefalorraquídeo	1	1.6
Resección del colon	1	1.6
<b>Genéticas</b>		
Síndrome de Down	3	5
Cardiopatías (CIA, CIV, tetralogía de Fallot, estenosis de válvula aórtica)	4	6.6

*Continúa en la página siguiente...*

...Viene de la página anterior

Cuadro 4. Manifestaciones clínicas en pacientes con inmunodeficiencias primarias (N = 60)

	n	%
<b>Comorbilidades</b>		
<b>Autoinmunes</b>		
Trombocitopenia inmunitaria primaria	1	1.6
Neuritis óptica	1	1.6
Encefalitis autoinmune	1	1.6
Neuritis óptica	1	1.6
<b>Alérgicas</b>		
Alergia alimentaria	1	1.6
Esofagitis eosinofílica	1	1.6
Asma	4	6.6
<b>Pulmonares</b>		
Neumopatía crónica	2	3.3
Síndrome sinubronquial	1	1.6
Lobectomía	1	1.6
Neumatocele	2	3.3
Bronquiolitis	1	1.6
<b>Complicaciones pulmonares</b>		
Secuela posinfecciosa	3	6.6
Bronquiectasias	13	21.6
Patrón bronquítico	2	3.3
Engrosamiento peribronquial	2	3.3
Neumatocele	1	1.6
Vidrio despulido	1	1.6
Neumonectomía	1	1.6
Ganglios mediastínicos	1	1.6

CIA = comunicación interauricular, CIV = comunicación Interventricular

Posterior al inicio de tratamiento se registraron ocho pacientes (13.3 %) hospitalizados, que representaron 0.13 hospitalizaciones por paciente. Los diagnósticos más frecuentes fueron neumonía

y abscesos cutáneos; el resto de los resultados se pueden consultar en el cuadro 4. Durante el periodo de estudio ocurrieron dos muertes (4 %), que no se encuentran dentro de los resultados; los diagnósticos

Cuadro 5. Seguimiento de pacientes con inmunodeficiencias primarias		
	n	%
<b>Tratamiento</b>		
Inmunoglobulina humana intravenosa	37	61
Inmunoglobulina humana subcutánea	3	6.6
Profilaxis antibiótica	16	26
<b>Hospitalización posterior a tratamiento con inmunoglobulina intravenosa</b>		
Neumonía	2	6.6
Abscesos cutáneos	2	6.6
Desnutrición crónica agudizada	1	1.6
Reconexión intestinal	1	1.6
Diarrea crónica	1	1.6
Cirugía cardíaca	1	1.6
<b>Muerte</b>		
Cirugía cardíaca	1	1.6
Complicaciones de reconexión intestinal	1	1.6

de base fueron inmunodeficiencia común variable secundaria a cirugía cardíaca e inmunodeficiencia combinada no severa por complicaciones secundarias a reconexión intestinal.

## Discusión

Este estudio pretende mostrar las características clínicas de la población con IDP, haciendo énfasis en la importancia del diagnóstico temprano.

La distribución por edad y sexo de los pacientes demuestra cambios demográficos en diferentes rangos de edad. Dado que algunas IDP se heredan por un patrón ligado al cromosoma X, quizás no sea sorprendente que exista un predominio masculino en las etapas infantiles (relación general mujer:hombre de 1:60); sin embargo, esta proporción por sexo se invierte en la población adulta mayor de 30 años (proporción mujer:hombre de 1:26), ya que las condiciones ligadas al cromosoma X en este grupo son menos dominantes.<sup>3</sup> En nuestra serie de casos pediátricos, la relación hombre:mujer fue de 1:3.4, lo que coincidió con las observaciones descritas en la bibliografía consultada.

El desglose de los diagnósticos en los subgrupos más comunes fue consistente con la información derivada de otros registros nacionales, en los cuales los síndromes de deficiencia de anticuerpos son los identificados con mayor frecuencia;<sup>2</sup> conforme a nuestros resultados, tuvieron una frecuencia de 40 % del registro de nuestra serie.

El diagnóstico más frecuente en nuestra población fue la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, a diferencia de otros estudios en los cuales predomina la deficiencia de IgA. Un estudio multicéntrico sobre IDP incluyó 1435 pacientes, de los cuales 1348 eran menores de 18 años; la patología más prevalente fue la deficiencia de anticuerpos, de la cual el subtipo más común fue la hipogammaglobulinemia de la infancia, seguida de deficiencia de IgA y posteriormente de deficiencia de subclases de IgG e inmunodeficiencia común variable. La ventaja de las grandes poblaciones o los registros multicéntricos es la capacidad para el diagnóstico, ya que los trastornos asociados a síntomas mínimos pueden no necesitar derivación a atención secundaria, con lo que se genera subdiagnóstico.<sup>7</sup>



En España se describen las características de 189 pacientes pediátricos, separados por grupos, en quienes se identificó déficit selectivo de IgA en 28 %, síndrome de delección 22q11 en 12 %, inmunodeficiencia combinada grave en 9.5 %, inmunodeficiencia común variable en 9 %, enfermedad granulomatosa crónica en 6.3 %, síndrome de Wiskott-Aldrich en 6.3 %, neutropenia congénita grave en 5.8 %, agammaglobulinemia ligada al cromosoma X en 2.6 %. Lo anterior denotó la complejidad de las patologías, debida a la mayor difusión y conocimiento por los médicos de primer contacto.<sup>8</sup>

En Colombia, Pedraza *et al.* registraron las características clínicas de 75 niños con IDP: 56 % presentó déficit de anticuerpos; 38 %, inmunodeficiencia combinada; 4 %, síndrome de Wiskott-Aldrich; y un paciente, defecto de fagocitosis. Si bien esa población se asemeja más a nuestra población estudiada, en general los pacientes mostraron similitud con los de todas las series mencionadas respecto a la deficiencia de anticuerpos.<sup>9</sup>

El retraso diagnóstico se ha reconocido durante mucho tiempo como un contribuyente importante a la morbilidad en la deficiencia de anticuerpos. El tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el tratamiento y el tratamiento subóptimo afectan negativamente en los principales resultados relacionados con la morbilidad y la mortalidad, incluidas las complicaciones infecciosas, así como en el reconocimiento de tumores malignos y en la supervivencia. La información recopilada hasta la fecha indica que sigue constituyendo un problema; en nuestra serie registramos un retraso en el diagnóstico de 43.7 meses (3.6 años)  $\pm$  48.2 meses, rango de uno a 166 meses, dependiendo de la patología.

En una serie, 75 % de los casos con inmunodeficiencia combinada severa se diagnosticó después de un mes y 37 % después de tres meses, tiempo suficiente para desarrollar infecciones potencialmente mortales y, en algunos casos, para recibir la vacuna Bacille-Calmette-Guérin.<sup>3</sup> Por lo general, encontramos que las inmunodeficiencias que cursan con infecciones severas durante el primer año de vida se pueden diagnosticar antes del año de inicio de los síntomas. Sin embargo, en las inmunodeficiencias que cursan con infecciones moderadas existe un retraso que puede llegar a los 14 años; solo después de una serie de eventos infecciosos se comienza a sospechar de la alteración del sistema

inmunitario. Los pacientes que inician con autoinmunidad presentan una media mayor de retraso en el diagnóstico.<sup>10</sup>

Estudios de pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable en México indican que la media de edad de inicio de los síntomas fue a los 13 años, con una mediana de edad al diagnóstico de 19 años y un retraso diagnóstico de 12.5 años. Entre las manifestaciones iniciales se encontraron las infecciosas, como sinusitis, neumonía, infección gastrointestinal y otitis media, lo que pudiera sugerir en los adultos mayor frecuencia de automedicación y subdiagnóstico de patologías recurrentes.<sup>11</sup>

Respecto a la presentación inicial más común, en nuestra serie registramos los procesos infecciosos (46 %), con la neumonía como la manifestación más frecuente (30 %), seguida de meningitis. La autoinmunidad se observó en 13 % de los pacientes. Las bronquiectasias constituyeron la complicación más común (21 %). En un hospital pediátrico en Colombia, 72 % de los pacientes con inmunodeficiencias presentó neumonía; 18 %, neumonía complicada con derrame pleural; 20 %, síndrome broncoobstructivo; 10 %, bronquiectasias; y 6 %, atelectasias.<sup>9</sup>

Estos datos proporcionan una idea del tiempo prolongado de presentación cuando no hay antecedentes familiares relevantes para guiar las pruebas prenatales. En familias con más de un hijo con inmunodeficiencia combinada severa afectado en un mismo periodo, la mediana de edad al diagnóstico fue de cuatro a seis meses; en tanto que el rango de tiempo para el diagnóstico fue de cero a 29 días en los hijos posteriores afectados. Los resultados fueron mucho mejores en los últimos. La tecnología para la detección de inmunodeficiencias combinadas graves en recién nacidos con papel filtro como tamizaje neonatal ya está disponible y se ha introducido en varios estados de la Unión Americana; en México se está discutiendo su disponibilidad.<sup>3,12</sup>

Las IDP que con mayor frecuencia son las del grupo de deficiencias humorales, para las cuales se cuenta con terapia de reemplazo con inmunoglobulina intravenosa, con la cual se ha observado disminución en la incidencia de infecciones graves por microorganismos oportunistas hasta de 27 % por cada 100 mg/dL que aumentan los niveles de IgG.<sup>9</sup> En nuestra serie, 40 pacientes (67 %) se encontraban en tratamiento con inmunoglobulina de sustitución y solo tres pacientes en tratamiento con inmunoglo-

bulina subcutánea; en otros países es más utilizada la inmunoglobulina subcutánea por tener mejores resultados en la calidad de vida debido a que con ella se observan menores efectos adversos y mayor estabilidad de los parámetros de laboratorio, además de que permite la mayor independencia del paciente, si bien la tasa de complicaciones es igual con ambas aplicaciones. El tratamiento sustitutivo con inmunoglobulina, ya sea subcutáneo o intravenoso, debe ser ofrecido en los pacientes con inmunodeficiencia primaria humoral, además de estar indicado en otro tipo de inmunodeficiencias.<sup>13</sup>

El diagnóstico temprano disminuye los costos de tratamiento y resulta en aumento en la calidad de vida de los pacientes. En estudios que abordan la calidad de vida, 61 % de los pacientes con diagnóstico temprano la percibieron como buena a muy buena y 39 % como mala o pobre por la cantidad de hospitalizaciones, la limitación de la actividad, la naturaleza crónica de la enfermedad y el aumento de la demanda a los servicios de salud para recibir tratamiento regular cada mes. Los registros ayudan a incrementar el conocimiento sobre estas enfermedades, sobre su epidemiología, historia natural y el acceso de la población a los servicios de salud.<sup>14</sup>

La complicación más común en nuestra serie fue la bronquiectasia, lo que se relaciona con el retraso diagnóstico; en un estudio en pacientes mexicanos mayores de 18 años con inmunodeficiencia común variable se reportó en 38 %.<sup>15</sup> Estos datos sugieren que la evolución de la patología a pesar del tratamiento óptimo es insatisfactoria, por lo menos hasta ahora, y será importante monitorear este indicador a medida que aumente el reclutamiento de pacientes para el registro, así como difundir el conocimiento relacionado con las IDP para incrementar el envío y el diagnóstico temprano de estos pacientes.

La coexistencia de enfermedad autoinmune se observó en 13 % de los pacientes, en quienes predominó la trombocitopenia inmune (6.6 %), seguida de enteropatía autoinmune en 5 % y artritis idiopática juvenil en 1.6 %. En estudios de pacientes mexicanos se registró que 19.3 y 9.09 % presentaron manifestaciones autoinmunes, lo cual concuerda con la observación de que la etiología más frecuente de las manifestaciones autoinmunes son las citopenias. Otras manifestaciones mencionadas son vasculitis ocular, vitíligo, tiroiditis, hepatitis autoinmune y fibrosis pulmonar idiopática, con una mediana de edad

de inicio de los síntomas de 12.5 años. Por lo anterior, debe prestarse atención a las manifestaciones asociadas que se pueden pasar por alto al momento de la revisión general.<sup>11,16,17</sup> La totalidad de los pacientes con deficiencia humoral se encontraba bajo tratamiento y la tasa de complicaciones posterior al uso de inmunoglobulina fue de 0.2 %. En nuestra serie ocurrieron ocho hospitalizaciones posteriores a la iniciación del tratamiento con inmunoglobulina intravenosa, lo que constituye 20 % de los pacientes que reciben inmunoglobulina y 13 % del registro en general. Los diagnósticos de admisión se detallan en el cuadro 4.

El trasplante de células hematopoyéticas es el único tratamiento curativo en algunas IDP. En nuestra serie, cuatro pacientes se encontraban en protocolo para trasplante de células hematopoyéticas, el cual no se realiza institucionalmente en nuestra entidad, por lo que se recurre a hospitales de otras entidades.<sup>18</sup>

La tasa de mortalidad en nuestra serie fue de 0.03 %, que correspondió a 3.3 % (un paciente con inmunodeficiencia combinada de células T y B no severa, así como un paciente con inmunodeficiencia común variable que requirió cirugía cardíaca). Sin embargo, este hallazgo no es representativo dado el pequeño tamaño de nuestra muestra; en otras series con registro multicéntrico, la mortalidad ha sido de 9 a 30 %, dependiendo de la patología.<sup>3,7</sup>

## Conclusión

Las IDP son enfermedades raras que cada vez se diagnostican con mayor frecuencia debido a la difusión de su conocimiento entre los médicos de primer contacto. La importancia del diagnóstico y tratamiento tempranos radica en el menor desarrollo de complicaciones que disminuyen la calidad de vida de los pacientes. Las IDP son enfermedades que se diagnostican en la edad pediátrica; la citometría hemática y los valores de las inmunoglobulinas pueden ayudar a la sospecha diagnóstica de estas enfermedades. En México, el retraso en el diagnóstico y la escasez de recursos para realizar los estudios de laboratorio y los estudios moleculares constituyen un problema para el diagnóstico certero.

El conocimiento del comportamiento de las inmunodeficiencias primarias permitirá la apertura de áreas de oportunidad a fin de mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con IDP.

La difusión de los resultados de series de casos en los hospitales ayudará a incentivar a otras unidades del resto de país a recabar datos, lo cual permitirá en su momento realizar un estudio multi-

céntrico para determinar las características clínicas de los pacientes con inmunodeficiencias primarias en México y el comportamiento clínico de estas enfermedades.

## Referencias

1. Raje N, Dinakar C. Overview of immunodeficiency disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(4):599-623. DOI: 10.1016/j.iac.2015.07.001
2. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Gaspar HB, Chatila T, et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2018; 38(1):129-143. DOI: 10.1007/s10875-017-0465-8
3. Shillitoe B, Bangs C, Guzman D, Gennery AR, Slatter M, Longhurst HJ, et al. The United Kingdom Primary Immune Deficiency (UKPID) registry 2012 to 2017. *Clin Exp Immunol.* 2018;192(3):284-291. DOI: 10.1111/cei.13125
4. Routes J, Abinun M, Al-Herz W, Bustamante J, Condino-Neto A, Etzioni A, et al. ICON: the early diagnosis of congenital immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2014;34(4):398-424. DOI: 10.1007/s10875-014-0003-x
5. Veramendi-Espinoza LE, Zafra-Tanaka JH, Pérez-Casquino GA, Córdova-Calderón WO. Diagnostic delay of primary immunodeficiencies at a tertiary care hospital in Peru- brief report. *J Clin Immunol.* 2017;37(4):383-387. DOI: 10.1007/s10875-017-0398
6. Ochs HD, Hagin D. Primary immunodeficiency disorders: general classification, new molecular insights, and practical approach to diagnosis and treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112(6):489-495. DOI: 10.1016/j.anai.2014.04.007
7. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. The prevalences and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey--two centers study. *J Clin Immunol.* 2013;33(1):74-83. DOI: 10.1007/s10875-012-9763-3
8. Martín-Nalda A, Soler-Palacín P, Español-Borén T, Urgelles C, Díaz-de Heredia-Rubio C, Figueras-Nadal C. Espectro de las inmunodeficiencias primarias en un hospital de tercer nivel en un periodo de 10 años. *An Pediatr.* 2011;74(2):74-83. DOI: 10.1016/j.anpedi.2010.09.019
9. Pedraza A, Vargas-Rumilla MI, Ramírez-Roa JL. Registro de inmunodeficiencias primarias en niños en un hospital de cuarto nivel. Bogotá, 2010-2016. *Rev Alerg Mex.* 2018;65(4):341-348. DOI: 10.29262/ram.v65i4.338
10. Berger M, Geng B, Cameron DW, Murphy LM, Schulman ES. Primary immune deficiency diseases as unrecognized causes of chronic respiratory disease. *Respir Med.* 2017;132:181-188. DOI: 10.1016/j.med.2017
11. Ramirez-Vargas N, Arablin-Oropeza S, Mojica-Martínez D, Yamazaki-Nakashimada MA, Terán-Juárez LM, Torres-Lozano C, et al. Clinical and immunological features of common variable immunodeficiency in Mexican patients. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42:235-240. DOI: 10.1016/j.aller.2013.01.007
12. Puck JM. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. *Immunol Rev.* 2019;287(1):241-252. DOI: 10.1111/imr.12729
13. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: a meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol.* 2010;137(1):21-30. DOI: 10.1016/j.clim.2010.06.012
14. Odabasi-Seeborg F, Seay R, Boyle M, Scalchunes C, Orange JS. Perceived health in patients with primary immune deficiency. *J Clin Immunol.* 2015;35(7):638-650. DOI: 10.1007/s10875-015-0196-7
15. Vivas-Rosales I, Hernández-Ojeda M, O'Farril-Romanillos P, Herrera-Sánchez DA, Maciel-Fierro AE, Núñez-Enríquez JC. Severidad de bronquiectasias en pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable. *Rev Alerg Mex.* 2018;65:242-249. DOI: 10.29262/ram.v65i3.399

16. Lugo-Reyes SO, Ramírez-Vázquez G, Cruz-Hernández A, Medina-Torres, Ramírez-López AB, España-Cabrera C, et al. Clinical features, non-infectious manifestations and survival analysis of 161 children with primary immunodeficiency in Mexico: a single center experience over two decades. *J Clin Immunol.* 2016;36(1):56-65. DOI: 10.1007/s10875-015-0226-5
17. Guaní-Guerra E, Jiménez-Romero AI, García-Ramírez UN, Velázquez-Ávalos JM, Martínez-Guzmán E, Sandoval-Ramírez E, et al. Disease burden for patients with primary immunodeficiency diseases identified at reference hospitals in Guanajuato, Mexico. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175867. DOI: 10.1371/journal.pone.0175867.
18. Griffit LM, Cowan MJ, Notarangelo LD, Kohn DB, Puck JM, Pai SY, et al. Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) report. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):335-347. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.07.052