



**CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE
INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS ATENDIDOS EN LA FUNDACIÓN
CARDIO-INFANTIL DE BOGOTÁ**

Autor:

Cristian Camilo Noreña Melo, MD

Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de Pediatra

Bogotá - Colombia

2020



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

**CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE
INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS ATENDIDOS EN LA FUNDACIÓN
CARDIO-INFANTIL DE BOGOTÁ**

Investigadora principal:

Cristian Camilo Noreña Melo, MD

Co-investigadores:

Tutor Teórico: Martha Isabel Álvarez, MD

Tutor Epidemiológico: Ana María Barragán González

**Trabajo de grado para optar al título de
Especialista en Pediatría**

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Bogotá, Mayo de 2020

CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS ATENDIDOS EN LA FUNDACIÓN CARDIO-INFANTIL DE BOGOTÁ

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Línea de investigación: Pediatría

Instituciones participantes:

Fundación Cardio-Infantil, Instituto de Cardiología.

Tipo de investigación:

Estudio observacional de cohorte descriptiva retrospectiva

Investigador principal:

Cristian Camilo Noreña Melo

Medico general Universidad Nacional de Colombia, residente de pediatría Universidad del Rosario; residente destacado primer año.

Co- investigadores:

Martha Isabel Álvarez, MD

Pediatra Infectóloga, Jefe servicio de infectología de la Fundación Cardioinfantil y directora programa postgrado Infectología Pediátrica Universidad El Bosque.

Ana María Barragán González

Médica epidemióloga, docente asociada Universidad del Rosario.

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, sólo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

Tabla de contenido

RESUMEN	6
ABSTRACT	7
1. INTRODUCCIÓN	8
2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	10
2.1. Planteamiento del problema	10
2.2. Justificación	12
2.3. Pregunta de investigación	13
3. MARCO TEÓRICO	14
4. OBJETIVOS	29
4.1. Objetivo general	29
4.2. Objetivos específicos	29
5. METODOLOGÍA	30
5.1. Tipo y diseño de estudio:	30
5.2. Población	30
5.3. Tamaño de muestra	30
5.4. Criterios de selección	31
5.4.1. Criterios de inclusión	31
5.4.2. Criterios de exclusión	31
5.5. Variables	31
5.6. Proceso de recolección de la información	32
5.7. Fuentes de información	32
5.8. Control de errores y sesgos	33
5.9. Plan de análisis	33
6. ASPECTOS ÉTICOS	34
7. RESULTADOS	35
7.1. Variables demográficas	35
7.2. Variables clínicas	35
7.3. Variables paraclínicas	45
8. DISCUSIÓN	47
9. REFERENCIAS	52

RESUMEN

Introducción: Las inmunodeficiencias primarias son un grupo heterogéneo de patologías que generan una disfunción del sistema inmune y al no ser diagnosticadas tempranamente generan una alta morbi-mortalidad, por lo tanto, deben identificarse de manera temprana. En Colombia, existe poca información sobre las características de las inmunodeficiencias.

Objetivo: Describir las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de pacientes en edad pediátrica atendidos en la Fundación Cardio infantil de Bogotá.

Metodología: Estudio observacional descriptivo de tipo corte transversal a partir de revisión retrospectiva de las historias clínicas de pacientes pediátricos de la Fundación Cardio-Infantil. Se realizó una descripción de las variables cualitativas por medio de porcentajes y las variables cuantitativas, previa realización de pruebas de normalidad, por medio de las medidas de tendencia central.

Resultados: Se incluyeron en total 71 pacientes en el periodo de tiempo incluido desde enero de 2014 a diciembre de 2018 que tenían diagnóstico de inmunodeficiencia primaria. Se identificaron que el 29,6% fueron mujeres y el restante hombres. El promedio de edad de los pacientes incluidos fue de 7,5 años (DS 3,7 años) y la mayoría tenían deficiencia de anticuerpos específicos (25,3%), seguida de inmunodeficiencia combinada (8,9%) e inmunodeficiencia sin clasificar (7,6%). El antecedente de infecciones graves, como sepsis, meningitis, entre otras, se presentó en el 64,7% y en los paraclínicos se confirmó que la mayor proporción de pacientes presento deficiencia de anticuerpos (31,7%). En promedio los pacientes duraron sin diagnóstico 2,25 años y el tiempo desde el diagnóstico al inicio de tratamiento fue de máximo 6,33 años, sin embargo, la mayoría de los pacientes estuvieron por debajo del año para iniciar el tratamiento y solamente 3 pacientes se tardaron más del año.

Conclusión: Los pacientes con Inmunodeficiencias primarias, son diagnosticados tardíamente y el tratamiento es heterogéneo entre ellos. Adicionalmente, la mayoría de los pacientes tienen desenlaces infecciosos y comorbilidades asociadas que empeoran el pronóstico.

Palabras clave: Inmunodeficiencias primarias, deficiencia anticuerpos, deficiencia combinada severa, inmunoglobulina, niños.

ABSTRACT

Introduction: Primary immunodeficiencies are a heterogeneous group of pathologies that generate a dysfunction of the immune system and, when not diagnosed early, generate high morbidity and mortality, therefore, they must be identified early. In Colombia, there is little information on the characteristics of immunodeficiencies.

Objective: To describe the sociodemographic, clinical and paraclinical characteristics of pediatric patients cared for at the Fundación Cardio-Infantil de Bogotá.

Methodology: Observational descriptive cross-sectional study based on a retrospective review of the medical records of pediatric patients of the Fundación Cardio-Infantil. A description of the qualitative variables was made using percentages and the quantitative variables, after performing normality tests, using the measures of central tendency.

Results: A total of 71 patients were included in the period included from January 2014 to December 2018 who had a diagnosis of primary immunodeficiency. 29.6% were identified as women and the remaining men. The average age of the included patients was 7.5 years (SD 3.7 years) and most had specific antibody deficiency (25.3%), followed by combined immunodeficiency (8.9%) and unclassified immunodeficiency. (7.6%). The history of serious infections, such as sepsis, meningitis, among others, occurred in 64.7% and in exams it was confirmed that the highest proportion of patients had antibody deficiency (31.7%). On average, the patients lasted without diagnosis for 2.25 years and the time from diagnosis to the start of treatment was a maximum of 6.33 years, however, most of the patients were below the year to start treatment and only 3 patients it took more than a year.

Conclusion: Patients with primary immunodeficiencies are diagnosed late and the treatment is heterogeneous among them. Additionally, most patients have infectious outcomes and associated comorbidities that worsen the prognosis.

Key words: Primary immunodeficiencies, antibody deficiency, severe combined deficiency, immunoglobulin, children.

1. INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo variado de patologías que comprometen no solo el desarrollo sino la función de las diferentes células del sistema inmune (1,2) siendo una causa importante de morbimortalidad en la infancia relacionada principalmente con complicaciones infecciosas tales como sepsis, infecciones recurrentes, requerimientos de ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria, entre otras(3). Las inmunodeficiencias primarias no tienen un patrón de presentación habitual y aunque las manifestaciones infecciosas son las manifestaciones más frecuentes, puede también presentarse como autoinmunidad y malignidad. Se pueden manifestar con cuadros infecciosos “típicos” de la población pediátrica de tipo respiratorio, gastrointestinal o dermatológico, hasta cuadros severos como meningitis o sepsis (4,5).

Con las nuevas técnicas moleculares, se han identificado mas de 300 tipos de inmunodeficiencias primarias, de las cuales: 59% corresponden a deficiencia de anticuerpos, 10% a deficiencia combinada de células B y T, 9% a defectos fagocíticos, 2,5% a defectos en el complemento y 17% a otros síndromes específicos (6). La prevalencia de estas condiciones a nivel mundial es baja, sin embargo, no hay datos exactos, varía 1 de cada 2000 a 8000 recién nacidos, con una prevalencia en la población general desde 1:5000 hasta 1:500.000 habitantes (6,7). Los paraclínicos iniciales necesarios para el diagnóstico son sencillos y comprenden la medición de niveles séricos de inmunoglobulinas, medición de títulos de anticuerpos posterior a estímulo vacunal hasta métodos complejos como pruebas moleculares y genéticas (8–10). De acuerdo al tipo de inmunodeficiencia varía la

prevalencia, como vemos en el caso de la deficiencia de Inmunoglobulina A (IgA) que se ha reportado cercana a 1:700 pacientes pediátricos mientras que la inmunodeficiencia severa combinada ha sido reportada cercana a 1:70.000 niños.(5).

La presencia de síntomas inespecíficos y la falta de entrenamiento en el estudio y detección de este conjunto de enfermedades son los factores más frecuentemente asociados al retraso en el diagnóstico como lo reportó Asghar Aghamohammadi quien registró un retraso del diagnóstico cercano a 3 años (7). Se han reportado complicaciones asociadas al retraso diagnóstico como: hospitalizaciones, estancias prolongadas, requerimiento de tratamientos cada vez más agresivos con cada visita así como retraso en el inicio de terapias (11).

En Colombia, no se encuentran datos descriptivos publicados sobre el tema y para ello se proponen este tipo de estudios, que tiene como objetivo realizar una descripción de las características clínicas, paraclínicas y sociodemográficas de los pacientes con sospecha y diagnóstico de inmunodeficiencias primarias en un centro de cuarto nivel de Bogotá; si bien se han realizado estudios en Medellín (16) y otras ciudades de Colombia (17), estos estudios se realizaron con clasificaciones y definiciones no recientes y que resaltan la necesidad de más estudios locales. En el estudio realizado en Medellín se evaluaron 698 casos, de los cuales en 98 pacientes se confirmó la presencia de una inmunodeficiencia primaria, siendo el déficit de anticuerpos el más común (408%), seguido por inmunodeficiencia combinada. Este estudio dio a conocer el panorama de las inmunodeficiencias primarias en un centro de alta complejidad y de referencia de Bogotá dando una mirada actual de los parámetros clínicos y paraclínicos de estas patologías

2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

2.1. Planteamiento del problema

La búsqueda activa de inmunodeficiencias primarias disminuye morbilidad infantil relacionada a complicaciones y es por eso que se han planteado métodos para aumentar la sospecha clínica de estas enfermedades, entre ellas la creación de signos de alarma, como son los diez signos clásicos de Jeffrey Modell Foundation, que si bien han aumentado la sospecha y realización de estudios diagnósticos, tienen sensibilidad y especificidad bajas(12). En 2009 se fundó el centro de registro de IDP para Latinoamérica, en el cual en un periodo de 3 años se registraron un total de 1888 casos, de los cuales Argentina reportó el 37% de estos, seguido de Brasil, México y Colombia con un 28%, 18% y 10% del casos respectivamente, en contraste con Paraguay, Uruguay y Venezuela que fueron los países con menos registros (13). En este registro se observó que la IDP más frecuente en Latinoamérica corresponde al déficit de anticuerpos (53-60% del total de los casos de inmunodeficiencias primarias), seguido de IDP en síndromes específicos y de IDP combinada T y B (22,5% y 9.5% de los casos) (14,15). Entre las dificultades que se encontraron para el diagnóstico de inmunodeficiencias primarias, la principal fue la falta de entrenamiento del personal médico para el reconocimiento clínico inicial de estas patologías, así como también el poco desarrollo tecnológico a nivel de laboratorio en el momento de realizar las pruebas moleculares para la clasificación definitiva de las IP.

En Colombia, los estudios realizados se han llevado a cabo principalmente en Medellín (16) y otro en Cúcuta donde se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en pacientes desplazados entre 0 y 15 años con infecciones recurrente (17). Una de las conclusiones que tienen en común dichos estudios es la importancia de crear estrategias para la sospecha e identificación temprana de pacientes con inmunodeficiencias, principalmente, en pacientes con cuadros de infecciones recurrentes y su adecuada caracterización conlleva a generar índices de sospecha. Adicionalmente, se la importancia de la implementación de pruebas especiales para poder realizar un diagnóstico específico para cada inmunodeficiencia. Dichas conclusiones, han sido descritas por el autor Paolo Ruggero en sus artículos y comenta que los principales problemas en Latinoamérica son la falta de entrenamiento a profesionales y limitación en estudios diagnósticos (13).

En relación a estudios realizados en países en vía de desarrollo ponemos el ejemplo de Tailandia, donde se caracterizaron 67 niños de forma retrospectiva, encontrando que la deficiencia de anticuerpos fue la IDP más frecuente, seguido de inmunodeficiencia combinada severa, ambas con manifestaciones clínicas dadas principalmente por infecciones del tracto respiratorio, gastrointestinal y cutáneo. En Taiwán se realizó una revisión retrospectiva durante un periodo de 20 años evaluando un total de 34 pacientes con diagnóstico de IDP, de los cuales el 29.4% correspondían a pacientes con Agamaglobulinemia ligada a X, encontrando una relación hombre: mujer de 7.5:1. La inmunodeficiencia común variable fue reportada como la más prevalente, con edad de diagnóstico entre los 4 y 36 meses de edad, y con clínica predominantemente de infecciones de tracto respiratorio bajo (19). Los diferentes estudios sobre caracterización de población pediátrica con inmunodeficiencias primarias han demostrado que los signos de alarma clásicos no son sensibles ni específicos para dirigir el diagnóstico de las inmunodeficiencias

pero sí han establecido que grupos diferentes de inmunodeficiencias pueden tener características comunes; en estos estudios quedan puntos importantes a relacionar como son la asociación entre alergia e inmunodeficiencia(20), dado que la mayoría son estudios de corte transversal no permiten un seguimiento de los pacientes para evaluar calidad de vida, respuesta a tratamiento o aparición de otras manifestaciones no infecciosas.

Por lo anterior, se hace predominante la necesidad de caracterizar completamente a los pacientes con estas patologías, porque podemos tener una visión diferente de la enfermedad, como los países asiáticos.

2.2. Justificación

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo de patologías poco estudiadas en la población latinoamericana. La información es precaria respecto al comportamiento de las inmunodeficiencias primarias en nuestro medio por lo que este estudio permitirá dar un primer paso en el conocimiento de las características clínicas, paraclínicas y sociales, así como la distribución de los diferentes grupos de inmunodeficiencias. Se debe tener en cuenta la limitante de que este estudio no brindará una perspectiva global sobre la epidemiología de las inmunodeficiencias en Bogotá, pero sí dará información que contribuya al conocimiento gradual de esta patología de forma local. Dado que este estudio es descriptivo, no involucra una intervención para evaluar la prevalencia o incidencia de esta patología al realizar una búsqueda retrospectiva de las inmunodeficiencias, pero sí permitirá conocer el comportamiento actual de esta patología en la institución de estudio (21).

El centro escogido tiene la característica principal de ser un centro de cuarto nivel con énfasis en atención a pacientes pediátricos, así como, contar con el servicio de Infectología Pediátrica

que tiene como una de sus directrices primarias la búsqueda e identificación activa de pacientes con inmunodeficiencias y ser un centro de referencia a nivel nacional. Adicionalmente, se cuenta con el servicio de laboratorio clínico especializado para pacientes admitidos y con laboratorios de referencia para aquellos pacientes del área ambulatoria, lo que permite la realización de pruebas diagnósticas específicas para las inmunodeficiencias más comunes.

2.3. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes pediátricos con inmunodeficiencias primarias (IDP) atendidos en la Fundación Cardio infantil de Bogotá?

3. MARCO TEÓRICO

Las inmunodeficiencias primarias (IP) son un grupo variado de patologías que comprometen no solo el desarrollo sino la función de las diferentes células del sistema inmune y las predispone a infecciones recurrentes, enfermedades autoinmunes y neoplasias(7). Existen unos signos de alarma propuestos para que los profesionales en salud identifiquen pacientes en riesgo de sufrir una inmunodeficiencia.

Tabla 1. Criterios de alarma de acuerdo Jeffrey Modell Foundation

>4 episodios de otitis al año	Infecciones cutáneas profundas recurrentes (abscesos)
> 2 episodios de sinusitis graves en 1 año	Candidiasis oral persistente, o infecciones fúngica cutánea.
>2 meses de antibiótico oral con efecto mínimo.	Necesidad de antibiótico endovenoso para manejo de procesos infecciosos
>2 episodios de neumonía en 1 año (dependiendo del organismo)	>2 infecciones graves (sepsis, meningitis, osteomielitis).

Falla de ganancia de peso y talla.	Historia familiar de inmunodeficiencias
------------------------------------	---

El sistema inmunológico está diseñado para reconocer y responder contra antígenos no propios, funcionando gracias a 4 componentes básicos en su mecanismo de defensa, estos son la barrera anatómica, el sistema de complemento, sistema innato y sistema adaptativo los cuales actúan en conjunto y simultáneamente para evitar el ingreso de microorganismos y combatirlos una vez superadas las barreras anatómicas para evitar así el desarrollo de algún tipo de infección. La alteración o deficiencia en alguno de estos 4 componentes generará una predisposición para la adquisición de infecciones recurrentes; (7). Debido a esto las inmunodeficiencias se clasifican según el componente del sistema inmune afectado con características clínicas y paraclínicas específicas:

Como se mencionó previamente, las inmunodeficiencias primarias son un grupo heterogéneo de enfermedades que se clasifican de acuerdo al defecto específico encontrado en múltiples niveles del sistema inmunológico, en sus hallazgos paraclínicos (dado que para diferentes subtipos encontraremos alteraciones diferentes en el hemograma, en la citometría de flujo, en los niveles de inmunoglobulina, entre otros) y clínicos (ciertas patologías tendrán mayor predisposición para infecciones bacterias, virales gérmenes atípico, edad de presentación, múltiples grado de severidad, entre otros).

Tabla 2. Clasificación fenotípica de las inmunodeficiencias primarias. Basado en reporte de la Unión Internacional de las Sociedades Inmunológicas del 2015. (22)

Subgrupo	Enfermedad
<p>Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral</p>	<p>Inmunodeficiencia combinada severa (Deficiencia ADA, disgenesia reticular, déficit RAG, JAK, CD3), Síndrome de Oman, Deficit CD40, Deficiencia de MHC-II, deficiencia de MHC-I, Deficit MAGT-1, entre otros.</p>
<p>Inmunodeficiencia combinada con rasgos sindrómicos asociados</p>	<p>Ataxia telangiectasia, Síndrome Bloom, IP con inestabilidad centromérica, Wiskott Aldrich, Síndrome DiGeorge, Síndrome de HiperIgE (Job), Síndrome de Schimke, IDP con múltiples atresias intestinales, entre otras.</p>
<p>Deficiencia predominantemente de anticuerpos</p>	<p>Agamaglobulinemia ligada a X, Inmunodeficiencia común variable, hipogamaglobulinemia con mielodisplasia, hipogamaglobulinemia transitoria de la infancia, déficit selectivo de IgA, déficit aislado de subclases de IgG, entre otros</p>

<p>Enfermedades de disregulación inmune</p>	<p>Linfocitosis hemofagocítica, Chediak Higashi, Síndrome con autoinmunidad (deficiencia de CD25, ALPS (esplenomegalia, adenopatía, apoptosis defectiva de linfocitos)), disregulación inmune con colitis, interferonopatías tipo 1(deficiencia IL 10), entre otras.</p>
<p>Defectos congénitos de los fagocitos (en número, función o ambos)</p>	<p>Shwachman-Diamond, Neutropenia congénita severa, Síndrome de Cohen, Barth, Neutropenia cíclica, Proteinosis alveolar pulmonar, Deficiencia de adhesión leucocitaria, enfermedad granulomatosa crónica, entre otras.</p>
<p>Defectos en inmunidad intrínseca e innata.</p>	<p>Asplenia congénita aislada, Déficit TLR 3, candidiasis mucocutánea crónica, Susceptibilidad a micobacterias, déficit CD16, STAT.</p>
<p>Deficiencias del Complemento</p>	<p>Susceptibilidad a infección piógenas recurrentes, infecciones recurrentes por Neisseria. Etc.</p>

En el momento de sospechar e iniciar estudios para identificación de inmunodeficiencias, se deben tener en cuenta diversos factores como:

1. Edad de presentación. p. ej. la inmunodeficiencia combinada severa se presenta en edad más temprana (primeros dos años de vida), cursando como infecciones severas, recurrentes, reacción a vacuna de BCG, entre otras(23). Este tipo de IDP se consideran una emergencia clínica dado su alta morbi-mortalidad. El déficit de anticuerpos se puede presentar a partir de los 6 meses de edad, principalmente en pacientes lactantes mayores, preescolares y escolares con historia de múltiples infecciones, especialmente del tracto respiratorio(24). Los casos de inmunodeficiencia común variable pueden presentarse en pacientes preadolescentes, adolescentes y adultos jóvenes con cuadros de infecciones recurrentes, pero con una mayor asociación con autoinmunidad(25).
2. El sexo del paciente puede ser un factor importante dado que hay patologías ligadas a X que se expresaran solo en varones, como lo son la Agamaglobulinemia por déficit en el gen BTK (*Bruton Tyrosine Kinase*), algunas subtipos de IP combinada severa y en Wiskott-Aldrich. Se debe indagar sobre antecedentes familiares de muertes tempranas, consanguinidad o infecciones recurrentes en los hombres de la familia por línea materna(1,26).
3. El tipo, la frecuencia y la magnitud de las de infecciones: Durante los primeros años de vida los pacientes están en un estado de "*inmunodeficiencia transitoria*" dado que no se han visto enfrentados a gérmenes del medio ambiente y con cada encuentro desarrollan una nueva respuesta inmunológica, esto puede interpretarse como infecciones "recurrentes" las cuales deben abordarse en el contexto individual de cada

paciente; el profesional debe responder a ciertas preguntas en orden de dirigir el diagnóstico: ¿las infecciones son severas (sepsis, meningitis, artritis séptica) y requieren manejo agresivo intrahospitalario, o son leves y autolimitadas? ¿es una infección bacteriana o una infección viral? ¿Son infecciones producidas por gérmenes comunes o por gérmenes atípicos? ¿Los gérmenes aislados tienen alguna característica común? ¿La infección respondió a manejo habitual o requirió escalonamiento a terapias más agresivas y específicas?, respondiendo estas preguntas se logrará tener un panorama general de cada paciente.

4. Manifestaciones no infecciosas: Si bien las infecciones recurrentes son una característica común, los pacientes con este tipo de patologías pueden presentarse con manifestaciones que no se relacionan directamente con el proceso infeccioso, estos pueden ser falla de medro (en los pacientes con IP debe evaluarse la ganancia de peso y talla con curvas para al edad dado que este es el primer sistema que se ve afectado), presencia de manifestaciones cutáneas (están presentes en aproximadamente el 48% de los pacientes, pueden ser desde alopecia, urticaria, telangiectasias, eczema, albinismo y vasculitis)(27), síntomas gastrointestinales como diarrea crónica, enteropatía, síndrome de intestino irritable(28) y, manifestaciones autoinmunes y hematológicas (citopenias)(29).
5. Características sindromáticas: Algunos pacientes presentan fenotipos que pueden sugerir enfermedades del sistema inmune como los pacientes con síndrome de Híper-IgE (abscesos “fríos”, rasgos faciales toscos, puente nasal ancho, alteraciones dentales)(30), síndrome DiGeorge (soplo cardíaco, retrognatía, orejas implantación baja, trastorno en la deglución, hipotonía, trastorno de la conducta, hipocalcemia),

Ataxia telangiectasia (alteraciones en la marcha, nistagmus, apraxia, telangiectasia)(31), entre otros.

Estos factores se deben tener en cuenta en todo paciente con sospecha de IP dado que permiten realizar un abordaje inicial y dirigido según los hallazgos del paciente.

Como se comentó previamente, se tiene una estimación global de la prevalencia de las IDP, la cual es aproximadamente 1/10.000 habitantes en la población general (32), sin embargo, esta cifra no es exacta, dado que no se tienen datos de la prevalencia ni incidencia en todo el mundo, existiendo una brecha importante en la notificación y estudio de estas enfermedades entre países del primer mundo y países en desarrollo, principalmente debido a la poca capacitación médica en el reconocimiento de estas enfermedades y a la barrera tecnológica para su acertado diagnóstico, como se ha mencionado en múltiples artículos.

Lo anterior lo podemos ver reflejado en la diferencia de reportes internacionales donde la diferencia en estudios de prevalencia es marcada entre países desarrollados y los países en vías de desarrollo; entre los primeros encontramos, por ejemplo, a Estados Unidos donde se realizó un estudio de corte transversal para evaluar la prevalencia y mortalidad de pacientes con inmunodeficiencias primarias en un periodo de 6 años recolectando datos de todo el país tanto de hospitales públicos como privados (Medicaid y Planes Comerciales de Salud); este estudio se basó en la no concordancia de los datos teóricos con los que se encontraban registrados. En el estudio se encontraron varias consideraciones: 1) Aumento en el registro de pacientes (inicialmente 5 millones aproximadamente a 28 millones al final del estudio, incluyendo pacientes pediátricos y adultos), 2) aumento en la prevalencia de las IDP que pasó de 38.9 a 50.5 por cada 100.000 habitantes (en el grupo de servicios privados) y de 29.2 a 39

por cada 100.000 habitantes (en el grupo de servicio públicos), 3) aumento en la prevalencia de patologías específicas como defectos de células B, T y neutrófilos y 4) Evidencia de una mayor población con IDP en pacientes adultos comparados con los pacientes pediátricos, sin embargo, concentrándose la mayor prevalencia en los menores de 5 años, con una estimación aproximada de 67 casos por cada 100.000 habitantes) (33). Otro ejemplo, lo podemos encontrar en la revisión hecha en el 2013 por Hidetoshi Takada quien describe, entre otras cosas, los hallazgos del estudio nacional en Japón basado en encuestas a hospitales tanto pediátricos como adultos, encontrando que para ese momento habían alrededor de 2900 personas con alguna inmunodeficiencia primaria, para una prevalencia de 2.3 casos por cada 100.000 habitantes, siendo la deficiencia de anticuerpos el grupo más frecuente y entre ellas la agamaglobulinemia de Bruton la primera (el autor hace énfasis en que este hallazgo puede estar en relación al avance en técnicas de diagnóstico); encontraron también una menor proporción de pacientes con inmunodeficiencia común variable con respecto a los datos reportados en Europa así como una menor prevalencia de pacientes con deficiencia de IgA (1/18.500), lo que les permitió concluir que existen diferencias genéticas entre las diferentes poblaciones (34). Por último, entre los ejemplos de países desarrollados con adecuados registros de estas patologías encontramos a Francia, donde en el 2009 se publicaron los hallazgos del registro nacional francés de inmunodeficiencias primarias con un seguimiento de 4 años donde se analizó la información ingresada a la base de datos Europea (ESID) de múltiples centros especializados en el manejo de pacientes con IDP del país; allí encontraron un número aproximado de 3000 pacientes con alguna inmunodeficiencia primaria, que se correspondía con una prevalencia de 4.4 casos por cada 100.000 habitantes, de los cuales la deficiencia de células B y T fueron las más comunes. Gracias a estos registros se logró identificar que: 1) patologías como la deficiencia de BTK, la enfermedad granulomatosa

crónica, el síndrome de Hiper IgM, desordenes fagocíticos, entre otros eran más comunes en varones, 2) gracias al avance en los métodos diagnósticos se detectó el defecto genético exacto causante de la enfermedad hasta en un 90% de los casos de alguna de las patologías, 3) se logró conocer el porcentaje de pacientes que recibía inmunoglobulina como terapia continua para alguna de estas enfermedades (42% de los pacientes), 4) otros hallazgos como: una tasa mayor de consanguinidad, un aumento en el número de pacientes diagnosticados a lo largo del tiempo, y una diferencia en el registro de datos entre lo urbano y lo rural, concluyendo la importancia de continuar con el registro e investigación de estas patologías (35).

Por otro lado encontramos como en países en desarrollo este seguimiento y análisis estricto no se logra hacer de forma adecuada por múltiples razones, por ejemplo, en la India el autor Sudhir Gupta y colaboradores publicaron en 2012 un artículo sobre el estado de las inmunodeficiencias primarias en este país, donde comentan que teniendo en cuenta la prevalencia mundial estimada de IDP, en India deberían haber aproximadamente un millón de pacientes con alguna de estas enfermedades, pero la realidad es otra; entre los primeros problemas que enfrenta el autor es que la información sobre la cual se basa el artículo es basado en datos de 1992 (20 años antes de la publicación del mismo), no a todas las sospechas diagnósticas se les pudo realizar pruebas moleculares confirmatorias y, en los dos centros donde se recolectaron los datos no contaban con personal médico entrenado en el reconocimiento de estas patologías, aun así se logró diagnosticar un total de 275 casos de IDP (algunos de los diagnósticos fueron solo clínicos, sin confirmación por laboratorio); el autor concluye entre otras cosas que requiere herramientas para entrenar al personal médico en el reconocimiento de estas patologías, contar con los equipos adecuados para la confirmación diagnóstica, tener los recursos para el tratamiento (dado el alto costo de la

terapia con inmunoglobulina o el trasplante de células hematopoyéticas) y la presencia de personas que quieran investigar en este campo (36).

En Latinoamérica, a pesar del incentivo por parte del grupo LASID para aumentar el registro y la investigación de las inmunodeficiencias primarias aún hay obstáculos que superar, por ejemplo, en Chile en 2016 se publicó un estudio retrospectivo de revisión de historias clínicas de hospitales públicos y privados de los últimos 10 años cuyo diagnóstico de egreso fuera alguna IDP; se registraron aproximadamente 5400 ingresos (para un total neto de 1600 pacientes con inmunodeficiencias en el 2006) de los cuales el 58% correspondió a hombres, siendo el déficit de anticuerpo la patología más frecuente (42.7%) y, en la mayoría de los casos requirieron manejo con inmunoglobulina; como dato adicional se evidenció que la tasa de hospitalización en pacientes con IDP en Chile fue mayor que lo registrado en LASID pero dichas hospitalizaciones eran de un solo día y en hospitales particulares, esto fue atribuido a inequidad social; entre las conclusiones generales, el autor refiere que la incidencia exacta de las inmunodeficiencias en este país es desconocida dado que no hay programas de tamizaje (como por ejemplo el tamizaje neonatal con TREC, T Cell receptor excision circles, para los casos de inmunodeficiencia combinada severa que tiene una sensibilidad del 100% (37) y, además no hay registro adecuado de estas patologías; también comenta como en centros de tercer nivel los diagnósticos fueron registrados de forma genérica (“inmunodeficiencia inespecífica”) debido al poco entrenamiento del personal médico (38). Todo esto supone una barrera para el conocimiento en este campo.

En general, en Latinoamérica para el 2014, solo 13 países se encontraban registrando información sobre inmunodeficiencias primarias en la base de datos de LASID, siendo Brasil, México y Argentina los que se encontraban liderando esta lista, Colombia había registrado para esa fecha 781 casos (32).

Entre las deficiencias importantes que se encuentran con respecto a las inmunodeficiencias primarias, está la no disponibilidad de realizar pruebas diagnósticas confirmatorias como pruebas moleculares o genéticas, por lo que en muchas ocasiones no se puede llegar a un diagnóstico específico. En países desarrollados se cuenta con centros especializados e inmunólogos capaces de realizar e interpretar dichas pruebas, lo que no ocurre en todos los países de Latinoamérica, en donde en ocasiones se cuenta con un solo centro de alto nivel en todo el país para realizar dichas pruebas (como ocurre en Chile, Paraguay y Costa Rica)(39). La sospecha de ciertas patologías puede empezar con la realización de laboratorios básicos como un hemograma, química sanguínea general, títulos iniciales y post-estimulo de anticuerpos específicos, medición de niveles de inmunoglobulinas que pueden orientar hacia la presencia de alguna IDP en particular (8,40); exámenes más específicos como la realización del test de rodamina para la enfermedad granulomatosa crónica (41), medición de títulos de anticuerpo de tétanos y difteria o estudios genéticos dirigidos sólo se pueden llevar a cabo en centros de referencia. Dos pruebas diagnosticas, la citometría de flujo y el panel genético, son fundamentales para el diagnóstico definitivo de la mayoría de las inmunodeficiencias, en el primer caso, la citometría de flujo sirve para confirmar el diagnóstico de la Agammaglobulinemia ligada a X, Síndrome de Wiskott-Aldrich, Síndrome de Hiper IgM, Deficiencia de adhesión leucocitaria y Deficiencia de interferón gamma por nombrar algunos (42), mientras que en el segundo caso, se puede evidenciar la mutación específica de un gen en particular, dos pruebas que no están disponibles en todos los países. Beatriz Costa-Carvalho y colaboradores ejemplifican esta situación en su artículo de 2016 “Latin America Challenges with the diagnosis and treatment of primary immunodeficiency diseases”, donde comentan como la evaluación de la respuesta de anticuerpos a la administración de la vacuna polisacárida de neumococo (útil en el estudio de la función

humoral (9)) solo se puede realizar en Chile, Argentina y Colombia y que exámenes como una citometría de flujo (necesaria para la evaluación del número y distribución de las diferentes poblaciones de linfocitos T y B (43) no se pueden realizar en países como Brasil (39). La apertura de centros en colaboración con la Fundación Jeffrey Modell ha permitido que en estos países se pueda realizar este tipo de pruebas sin ningún costo cuando se sospecha alguna IDP, resaltando a su vez la importancia de realización de pruebas genéticas, poniendo en evidencia cómo en la base de datos de LASID, por ejemplo, *hay 142 pacientes con Wiskott-Aldrich, de los cuales solo el 44% tiene la mutación confirmada genéticamente* (39). En Colombia, los centros de referencia se ubican en Bogotá, Cali y Medellín (en este último se pueden realizar pruebas de diagnóstico molecular y genético); en la Universidad de Antioquia está el grupo de inmunodeficiencias primarias que recibe aproximadamente 25 remisiones a la semana de pacientes con sospecha de IDP, de ahí que el 80% de los registros del país provengan de esta zona geográfica (44). Como se menciona en la mayoría de artículos no solo de Latinoamérica sino en general, uno de los principales retos a superar es la falta de capacitación al personal médico en el reconocimiento de estas patologías, lo que lleva a un retraso en el diagnóstico. En Perú, por ejemplo, se llevó a cabo un estudio descriptivo en el que se evidenció un retraso diagnóstico de aproximadamente 12 meses llevando a demoras en el inicio del tratamiento (45). Se están implementando campañas educativas para mejorar el entendimiento de estas patologías, formulando protocolos para médicos generales y pediatras con puntos clave en el reconocimiento de las inmunodeficiencias y así aumentar el diagnóstico y el registro (46). Esto último se ve reflejado en los resultados de 2 estudios, el primero realizado en 2009 por la Fundación Jeffrey Modell en el cual se midió el impacto de campañas educativas sobre inmunodeficiencias primarias, encontrando un aumento de 5 veces en la realización de

pruebas diagnósticas y un aumento en la remisión de pacientes con sospecha diagnóstica y confirmación clínica hasta en un 112% en un periodo de 4 años aproximadamente (47) y, el segundo estudio publicado en 2016, realizado en Aguascalientes, México, donde se entrenó al personal médico por medio de charlas y presentaciones sobre el reconocimiento de estas enfermedades, logró un aumento en el número de remisiones y diagnósticos en un año de seguimiento (48). Esto soporta la idea de la importancia de entrenar al personal médico en este grupo de patologías.

Lo mencionado anteriormente sirve de ejemplo para ver el estado actual de las inmunodeficiencias a nivel global, evaluar los puntos fuertes y los puntos débiles en lo que a estas patologías se refiere, sin embargo, un punto importante para continuar investigando sobre las inmunodeficiencias primarias y el impacto que se tiene en cuanto a calidad de vida de los pacientes; son las múltiples investigaciones que se han realizado en este aspecto que ponen en evidencia la importancia de realizar un diagnóstico adecuado para iniciar el tratamiento oportuno y así disminuir las complicaciones inherentes.

En 2011 Asghar Aghamohammadi realizó un estudio en pacientes con deficiencia primaria de anticuerpos para evaluar la calidad de vida de los pacientes que se encontraban en tratamiento con inmunoglobulina endovenosa, esta medición se llevó a cabo con la aplicación del cuestionario SF-36 (*“Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey questionnaire”*), entre los resultados obtenidos se evidenció que los pacientes con esta patología tenían menores puntajes en los componentes físicos y mentales comparados con los controles (60 vs 85 y 59 vs 72 respectivamente) y, además mostró que a medida que aumentaban las complicaciones relacionadas, disminuían los puntajes en estas dos áreas, principalmente cuando estas complicaciones correspondían a infecciones y hospitalizaciones; así mismo como punto a resaltar, se menciona en el artículo que entre más

retraso en el diagnóstico mucho menor eran los puntajes en estos cuestionarios (49), lo cual nos demuestra la importancia de un diagnóstico y tratamiento oportunos. Otro ejemplo del impacto en la calidad de vida lo vemos en los resultados de la investigación de la base de datos Europea del 2006 en el cual reportan la comparación de días perdidos (de escuela o trabajo) entre pacientes recibiendo inmunoglobulina y los que no, siendo de 23.3vs 6.1 días respectivamente (50).

En 2014, Stefano Tabolli realizó un seguimiento de 6 años a pacientes con inmunodeficiencia común variable y evaluó con el mismo cuestionario (SF-36) el impacto en la calidad de vida de estos pacientes, así como el riesgo de depresión y ansiedad; en este estudio encontraron nuevamente que la calidad de vida era baja, afectando las esferas físicas y mentales (mayor compromiso en la primera, limitando las actividades de la vida diaria) y que estos valores eran menores incluso cuando se compararon con otras enfermedades crónicas (enfermedad pulmonar crónica, diabetes, falla cardíaca, cáncer, entre otras); también se encontró que un tercio de los pacientes estaba en riesgo de depresión y que las más afectadas eran las mujeres (51), todo esto indicando que se debe prestar una atención integral a estos pacientes en todas las esferas, no solo centrarse en la enfermedad.

Se han realizado múltiples estudios evaluando la calidad de vida de los pacientes, tanto pediátricos como adultos; en el 2015 se publicó una revisión dirigida por Fonda Jiang y colaboradores donde exponen los diferentes estudios realizados hasta la fecha en este ámbito encontrando que efectivamente los pacientes con IDP tenían un menor estado de salud, mayores complicaciones y mayor limitación en sus actividades diarias y que el compromiso no solo era físico sino que la salud mental de estos pacientes también se veía afectada a nivel emocional y social; en pacientes mayores se vio que entre los factores que deterioraban la calidad de vida era la presencia de desempleo y el vivir situaciones estresantes de alguna

índole. Pero no solo el diagnóstico influye en la calidad de vida, este artículo también expone que el tratamiento afecta directamente los puntajes en los cuestionarios, siendo evidente que los pacientes que reciben tratamiento (principalmente inmunoglobulina) tienen mayor supervivencia y disminuye morbilidad (52), incluso la vía de administración de la inmunoglobulina afecta la calidad de vida, dado que pacientes que reciben la inmunoglobulina subcutánea pierden menos días de escuela (y es más costoefectiva) (53). Entre las conclusiones que el autor plantea está la importancia de un adecuado abordaje del paciente con inmunodeficiencias dado el impacto positivo o negativo que puede tener todos los tópicos relacionados con la enfermedad sobre la calidad de vida como los son el retraso en el diagnóstico, presencia de otras comorbilidades, situaciones de estrés, desempleo, tipo y lugar del tratamiento entre otras (52).

4. OBJETIVOS

4.1. *Objetivo general*

Describir las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de pacientes en edad pediátrica atendidos en la Fundación Cardio infantil de Bogotá en el periodo comprendido entre enero de 2014 a diciembre de 2018.

4.2. *Objetivos específicos*

1. Describir las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas según la naturaleza de las variables
2. Describir los antecedentes personales de niños con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria.
3. Calcular el *tiempo de diagnóstico* definido como el tiempo transcurrido entre la aparición de síntomas a la confirmación del diagnóstico
4. Calcular el *tiempo de inicio del tratamiento* una vez se confirmó el diagnóstico de inmunodeficiencia primaria (tiempo transcurrido desde la confirmación diagnóstica hasta la primera dosis de tratamiento de elección según la inmunodeficiencia).
5. Describir la frecuencia de los síntomas clínicos y de parámetros paraclínicos en los niños con inmunodeficiencias primarias
6. Describir la frecuencia de las estrategias de tratamiento de niños diagnosticados con inmunodeficiencias primarias

5. METODOLOGÍA

5.1. Tipo y diseño de estudio:

Estudio observacional descriptivo de tipo corte transversal

5.2. Población

- *Población blanco:* Pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria
- *Población objetivo:* Pacientes entre 0 y 17 años con diagnóstico o sospecha inmunodeficiencia primaria en la Fundación Cardio-Infantil Instituto de Cardiología
- *Población elegible:* Pacientes entre 0 y 17 años ubicados en la base de datos de la Fundación Cardio-Infantil con diagnóstico o sospecha inmunodeficiencia primaria en servicios hospitalarios y en consulta externa pediátrica que cumplieron criterios de elegibilidad.

5.3. Tamaño de muestra

Se realizó muestreo por criterios de elegibilidad y el tamaño de muestra corresponde a todos los pacientes atendidos en los servicios de consulta externa y hospitalización en la Fundación Cardio Infantil de Bogotá con diagnóstico de IDP entre el periodo de tiempo de enero de 2014 a diciembre de 2018. Sin embargo, según el servicio de Infectología Pediátrica, se tenía

un volumen aproximado 100 pacientes. Dichos casos provienen de pacientes hospitalizados o consulta externa.

Criterios de selección

5.3.1. Criterios de inclusión

- Pacientes entre 0 y 17 años con sospecha de inmunodeficiencia primaria
- Pacientes entre 0 y 17 años con inmunodeficiencia primaria diagnosticada con estudios confirmatorios respectivos para cada IDP

5.3.2. Criterios de exclusión

- Niños con diagnóstico de algún tipo de neoplasia.
- Pacientes con diagnósticos de inmunodeficiencias secundarias: VIH, síndrome Down, síndrome Turner, Fibrosis Quística, desnutrición, Diabetes Mellitus, pacientes urémicos, uso crónico de corticoides, uso de medicamentos inmunosupresores (azatioprina), enfermedades perdedoras de proteínas (síndrome nefrótico, enteropatías).

5.4. Variables

La tabla de operacionalización de las variables se encuentra en el anexo 1.

5.5. Proceso de recolección de la información

Teniendo en cuenta la base de datos de pacientes del servicio de infectología Pediátrica de la Fundación Cardio-Infantil Instituto de Cardiología, se revisaron las historias de los pacientes con CIE-10 correspondiente a inmunodeficiencias primarias y se excluyeron aquellos pacientes con inmunodeficiencias secundarias. La recolección se llevó a cabo en un periodo de 6 meses, de lunes a viernes. Durante la revisión de cada una de las historia clínicas de los pacientes seleccionados, el investigador leyó cada una de estas historias y diligenció un formato previamente diseñado (el cual se realizó con base en las variables descritas en el protocolo y que serán sujetas a análisis), a cada paciente se le asignará un número de formato en el que se eliminaran datos de identificación y se realizó un proceso anónimo con eliminación de identificadores directos para proteger la identidad e información médica de los pacientes; este formato se llenó con la información presente en cada una de las historias y no se excluyeron aquellas con información incompleta. Se incluyeron los resultados de las búsquedas en una base de datos de Excel.

5.6. Fuentes de información

La fuente de información fueron las historias clínicas de los pacientes que cumplían criterios de elegibilidad. Solo los investigadores principales tuvieron acceso a las historias clínicas seleccionadas y fueron las únicas personas que recolectaron la información. La información de los datos tomados de la base de datos permaneció en el computador personal del investigador principal, quien fue el único que conocía la contraseña para ingresar al dicho computador, y el único que editó la información.

5.7. Control de errores y sesgos

En este tipo de estudio donde se recolecta data de forma retrospectiva los sesgos de selección pueden ocurrir cuando los participantes potenciales conocen la condición de exposición y/o de enfermedad, y este conocimiento influye diferencialmente la participación en el estudio. Esta participación diferencial condicionaría una subestimación de la frecuencia del evento en el grupo no expuesto y una sobrestimación de la diferencia real. Sin embargo, para controlar el sesgo de selección se recolectó la información de los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión en el estudio incluidos en las bases de datos de la institución. Adicionalmente, el sesgo de información, sin embargo, las pérdidas de los datos no fueron imputadas, se recolectó la mayor información encontrada en los registros.

5.8. Plan de análisis

Se realizó un análisis univariado en donde si son variables cualitativas se evaluarán en forma de porcentajes y proporciones y si en su naturaleza son variables cuantitativas se presentarán los resultados usando las medidas de tendencia central, dependiendo del resultado de la prueba de normalidad de Shapiro Wilk, si son no normales se evidenciaron las medianas y si eran normales los promedios.

Adicionalmente, se calcularon los tiempos transcurridos de inicio de síntomas al diagnóstico y del diagnóstico al tratamiento.

6. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, Octubre 2008 (54).

Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”(55).

La presente investigación fue clasificada dentro de la categoría estudio descriptivo. De acuerdo con el artículo 11 de la Resolución No. 008430 de 1993 de la República de Colombia Ministerio de Salud, este proyecto se considera sin riesgo debido a que toma los datos de las bases de datos de la atención de pacientes de la institución.

Se limitó el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud y fue responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al

manejo de esta reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

La investigación fue aprobada por el comité de ética en investigación clínica de la Fundación Cardio-infantil de Bogotá, con el acta No. 19-2019 del 19 de junio de 2019.

7. RESULTADOS

7.1. Variables demográficas

Se incluyeron en total 71 pacientes en el periodo de tiempo incluido desde enero de 2014 a diciembre de 2018 que tenían diagnóstico de inmunodeficiencia primaria. Se identificaron que el 29,6% fueron mujeres y el restante hombres, siendo los más frecuentemente afectados por la enfermedad.

La edad de los pacientes tuvo una distribución normal según la prueba de Shapiro Wilk y el promedio de edad de los pacientes incluidos fue de 7,5 años con una desviación estándar de 3,7 años. El inicio de los síntomas en los niños fue evaluado en años y su distribución fue no normal, encontrándose una mediana de 0,25 años (3 meses de edad), con un límite inferior de 0 años y un límite superior de 7 años. La edad en años del diagnóstico también fue una variable que no presentó una distribución normal y la mediana de edad del diagnóstico de los pacientes fue de 2 años, con un límite inferior de 0 años y un límite superior de 12,7 años; el promedio de edad cuando se diagnosticó la patología fue de 2,9 años, cercano a la mediana.

En cuanto a asistencia al jardín, solamente el 4,23% asisten al jardín.

7.2. Variables clínicas

La mayoría tenían deficiencia de anticuerpos específicos (25,3%), seguida de inmunodeficiencia combinada (8,9%) e inmunodeficiencia sin clasificar (7,6%). EL diagnóstico principal encontrados en los pacientes según se observa en la tabla a continuación:

Tabla 3. Diagnósticos principales:

	Porcentaje
Deficiencia de anticuerpos especificos	1,3
Deficiencia de anticuerpos especificos transitorios	25,3
Enfermedad Granulomatosa cronica	3,8
Inmunodeficiencia combinada	8,9
Inmunodeficiencia Común variable	2,5
Hipogamaglobulinemia transitoria	2,5
Hipogamaglobulinemia A	5,1
Hipogamaglobulinemia G	1,3
Hipogamaglobulinemia M	2,5
Agamaglobulinemia de Bruton	3,8
Sindrome de DiGeorge	5,1
Ataxia telangiectasia	2,5
Deficit IgA	3,8
Linfopenia T	6,3
Sindrome linfoproliferativo autoinmune	1,3
Inmunodeficiencia transitoria por prematurez	5,1
Sindrome Hiper IgE	2,5
Sindrome Wiskott Aldrich	1,3
Inmunodeficiencia combinada transitoria por prematurez	1,3
Inmunodeficiencia mixta	6,3
Sin clasificar	7,6

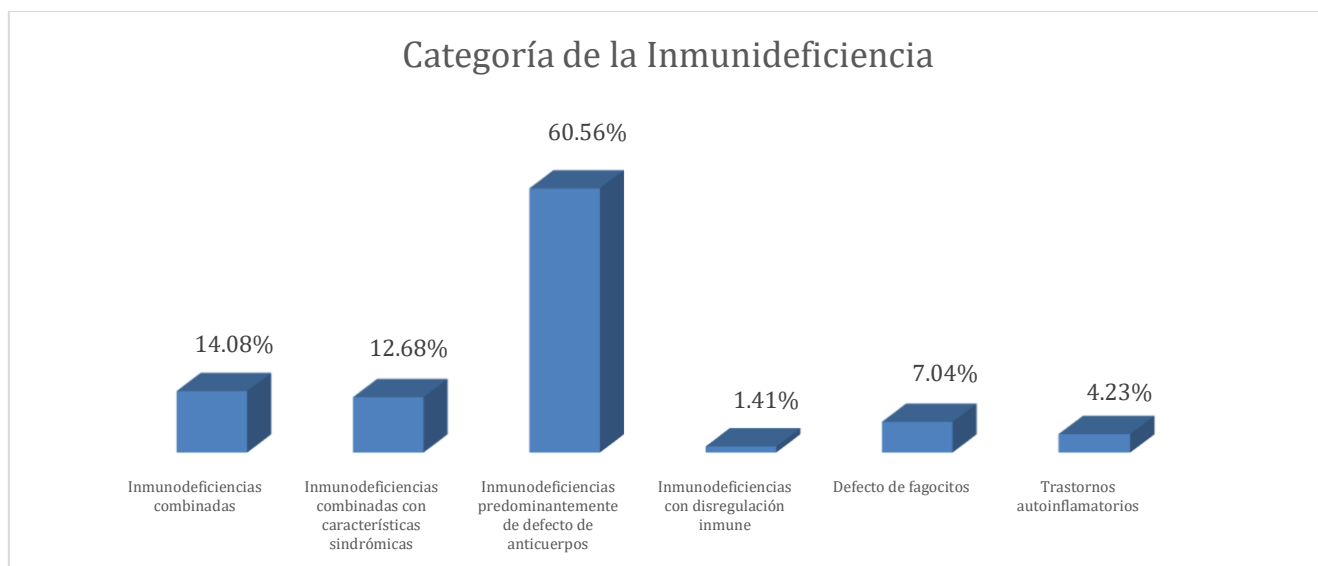
Dentro de los diagnósticos de los pacientes, el 8,9% presentan dos tipos de inmunodeficiencia, caracterizados a continuación:

Tabla 4. Caracterización de pacientes con diferentes tipos de inmunodeficiencia

Masculino	Deficiencia de anticuerpos específicos	Inmunodeficiencia Común variable
Masculino	Hipogamaglobulinemia A	Hipogamaglobulinemia G
Femenino	Ataxia telangiectasia	Deficit IgA
Masculino	Deficiencia de anticuerpos específicos	Síndrome Hiper IgE
Femenino	Deficiencia de anticuerpos específicos	Síndrome Hiper IgE
Femenino	Deficiencia de anticuerpos específicos	Síndrome Hiper IgE
Femenino	Linfopenia T	Hipogamaglobulinemia G

Dada la clasificación o tipos de IDP, enmarcadas en 8 categorías: Inmunodeficiencias combinadas, Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas, Inmunodeficiencias predominantemente de defecto de anticuerpos, Inmunodeficiencias con dis-regulación inmune, Defecto de fagocitos, Defectos en la inmunidad innata, Trastornos auto-inflamatorios y Deficiencias de complemento, la distribución de los pacientes fue la siguientes:

Figura 1. Distribución de pacientes por categoría



De los 71 pacientes, 10 pacientes (14%), por sus diagnósticos, se incluían en dos categorías dentro de las IDP evidenciándose la siguiente caracterización:

Tabla 5. Caracterización de pacientes según categoría de la IDP

	Diagnóstico 1	Diagnóstico 2	Categoría 1	Categoría 2
Femenino	Ataxia telangiectasia Deficiencia de anticuerpos	Deficit IgA	Immunodeficiencia combinada con rasgos sindrómicos asociados	Deficiencia predominantemente de anticuerpos
Femenino	Deficiencia de anticuerpos específicos	Síndrome Hiper IgE	Deficiencia predominantemente de anticuerpos	Immunodeficiencia combinada con rasgos sindrómicos asociados
Femenino	Immunodeficiencia combinada transitoria por prematuridad		Immunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral	Deficiencia predominantemente de anticuerpos
Femenino	Deficiencia de anticuerpos específicos	Síndrome de DiGeorge	Immunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral	Immunodeficiencia combinada con rasgos sindrómicos asociados
Femenino	Immunodeficiencia mixta		Immunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral	Deficiencia predominantemente de anticuerpos
Masculino	Immunodeficiencia mixta		Trastornos autoinflamatorios	Deficiencia predominantemente de anticuerpos
Femenino	Linfopenia T	Hipogamaglobulinemia G	Immunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral	Deficiencia predominantemente de anticuerpos
Femenino	Immunodeficiencia mixta		Trastornos autoinflamatorios	Deficiencia predominantemente de anticuerpos
Masculino	Immunodeficiencia mixta		Deficiencia predominantemente de anticuerpos	Trastornos autoinflamatorios
Femenino	Ataxia telangiectasia		Immunodeficiencia combinada con rasgos sindrómicos asociados	Deficiencia predominantemente de anticuerpos

Dentro de los antecedentes de infecciones, el 40,8% de los pacientes presentaron otitis media aguda y en promedio presentaron 3,1 episodios. El antecedente de infecciones graves, como sepsis, meningitis, entre otras, se presentó en el 64,7% (n=46) de los pacientes con un promedio de 1,6 de episodios en los pacientes (límite inferior fue 1 y el límite superior 7 episodios). Adicionalmente, el 9,9% de los pacientes presentó infección fúngica.

La caracterización de dichos episodios de infección grave se encuentra a continuación:

Tabla 6. Antecedentes de infecciones en los pacientes (Episodios y características):

	Episodios	Características
Absceso	9	Las ubicaciones fueron en miembro inferior, glúteo, perineal, región frontal, cervical, odontogénico, pulmonar y hepático
Adenitis cervical	3	
Artritis séptica**	1	Aislaron Staphylococcus aureus sensible a la meticilina (SAMS) y E. Coli
Bacteremia	8	Cuatro por SAMS, uno por Burkholderia cepacia, dos por Pneumococo, una por Klebsiella oxytoca y una sin identificar
Celulitis	6	Descritas una en mano, una en cuello, una periorbitaria y una periostomal
Derrame pleural	1	
Empiema	1	
Endocarditis	1	
Infección por CMV	5	
Infección por E. Cloacea	1	
Infección por Salmonella	3	
Infección respiratoria alta o baja	6	Los patógenos más comúnmente encontrados fueron adenovirus, rinovirus, parainfluenza, coronavirus y un caso de Acitenobacter bahumani
Infección de vías urinarias	12	Los patógenos más comúnmente encontrados fueron Escherichia Coli, Candida, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter faecium
Mastoiditis	1	
Mediastinitis	2	
Meningitis	8	Causas: bacteriana sin germen identificado (2), Haemophilus influenzae(2), aseptica (2) y dos sin tipificar
Miositis	1	
Neumonía necrotizante	1	
Neumonía asociada al ventilador	1	
Osteomielitis	3	Un caso en mastoides y en otro caso se aislo Salmonella.
Peritonitis	1	
Sepsis	31	De los cuales 5 se clasificaron como temprana, 4 como tardía, una origen gastrointestinal, 6 de origen pulmonar, 2 por K. pneumoniae, una por Adenovirus, una por Proteus mirabilis, una por Enterobacter cloacae y 9 no clasificadas

Tuberculosis	3	Dos casos pulmonares y un caso latente
Traqueitis por <i>Enterobacter cloacae</i>	2	
Tosferina	1	
Varicela complicada	1	

A continuación, se especifican los antecedentes de otras patologías infecciosas y su uso de antibiótico, especificando quienes usaron endovenoso y quienes no tuvieron respuesta adecuada a tratamiento:

Tabla 7. Caracterización de antecedentes de infecciones bacterianas

Patología	Porcentaje	Observaciones
Sinusitis	11%	Tres pacientes presentaron dos episodios en el periodo estudiado
Neumonía	63,4%	Los pacientes en general presentaron varios episodios en el periodo de tiempo. El promedio fue de 3,6, episodios y un paciente máximo presento 16 episodios en el tiempo
Infección cutánea profunda	8,45%	
Uso de antibiótico sin respuesta	36,6%	Seis pacientes de los que no presentaron respuesta se les administro tratamiento oral
Uso de antibiótico endovenoso	83,1%	

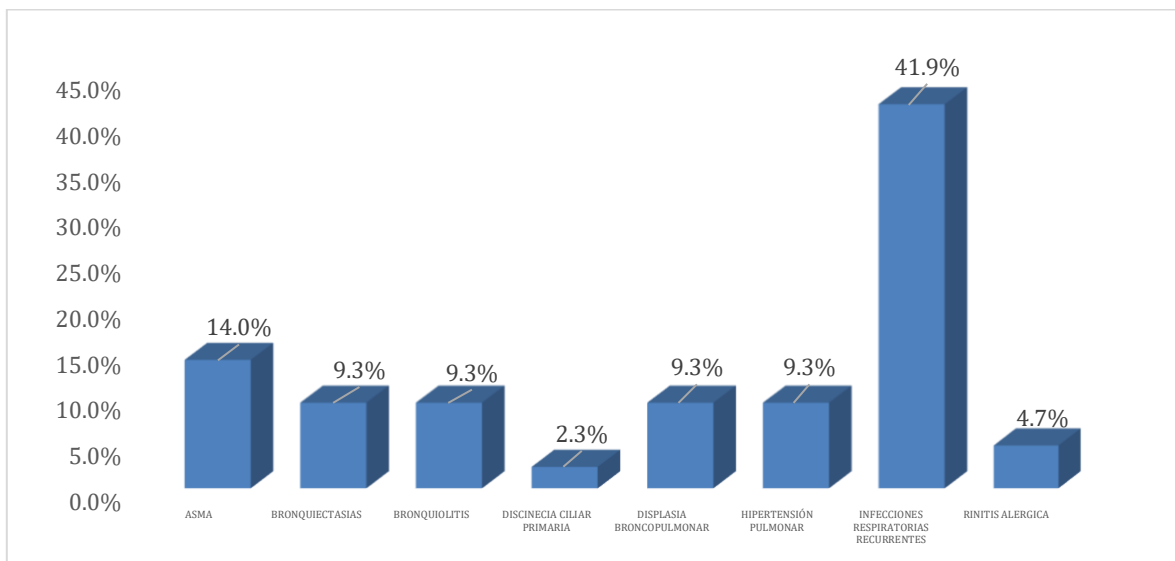
En cuanto a otros antecedentes, se describen:

- Antecedentes cutáneos: clínica cutánea de eczema en dos pacientes, clínica cutánea de teleangiectasias en tres pacientes, tres pacientes con molusco contagioso y uno de ellos con varicela zoster facial concomitante, un paciente con impétigo nasal, uno con abscesos cutáneos, dos con dermatitis atópica, un paciente con celulitis

periungueal con absceso, un paciente con dermatitis espongiforme y un paciente con forunculosis.

- Antecedentes gastrointestinales en el 22,5% (n=16), y se evidenció un diagnóstico diferencial por cada paciente, encontrándose como diagnósticos: tres pacientes con gastroenteritis aguda, tres con gastropatía eosinofílica, tres pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca, uno con colangitis esclerosante primaria, uno con trastorno de deglución y retardo de vaciamiento gástrico, uno con proctocolitis, uno con colitis granulomatosa y pancreatitis eritematosa superficial erosiva, uno con gastritis aguda folicular e infección por Giardia, uno con esofagitis y gastritis crónica, uno con estreñimiento y uno con reflujo gastroesofágico con corrección quirúrgica.
- Antecedentes respiratorios no se encontró el dato en el 11,3% de los pacientes, en los 63 pacientes que se encontró el dato, el 68,3% de los pacientes presentaban antecedente de enfermedad respiratoria y se caracterizaron de la siguiente manera, según su diagnóstico principal:

Figura 2. Distribución de pacientes según diagnóstico principal de antecedentes respiratorio



El 34,9% de los pacientes con antecedente respiratorio presentaba dos antecedentes y el 11,1% presentaban hasta 3 antecedentes respiratorios caracterizados de la siguiente manera:

Tabla 8. Caracterización de antecedentes respiratorios

Género	Diagnóstico principal	Diagnóstico 2	Diagnóstico 3
Femenino	Infecciones Respiratorias Recurrentes	Bronquiectasias	
Masculino	Asma	Rinitis Alérgica	
Masculino	Infecciones Respiratorias Recurrentes	Asma	
Masculino	Infecciones Respiratorias Recurrentes	Displasia Broncopulmonar	
Femenino	Infecciones Respiratorias Recurrentes	Neumopatía Crónica	Tos Ferina
Masculino	Infecciones Respiratorias Recurrentes	Bronquiectasias	Laringomalacia
Masculino	Infecciones Respiratorias Recurrentes	Displasia Broncopulmonar	Neumopatía Crónica
Masculino	Bronquiectasias	Bronquiolitis Obliterante	Traqueomalacia
Masculino	Infecciones Respiratorias Recurrentes	Hipertensión Pulmonar	
Masculino	Hipertensión Pulmonar	Síndrome Bronco obstructivo Recurrente	SAHOS
Masculino	Bronquiolitis	Síndrome Bronco obstructivo Recurrente	
Femenino	Infecciones Respiratorias Recurrentes	Bronquiolitis	SAHOS
Femenino	Displasia Broncopulmonar	Síndrome Bronco obstructivo Recurrente	Bronquiolitis Obliterante
Masculino	Asma	Rinitis Alérgica	
Masculino	Displasia Broncopulmonar	Bronquiolitis Obliterante	

Dentro de otros antecedentes patológicos, se encontró la siguiente caracterización:

- Un paciente masculino presentaba 4 antecedentes a parte de los tres antecedentes respiratorios (infecciones respiratorias recurrentes, bronquiectasias, laringomalacia):

hipercalciuria, malformación urinaria (valvas posteriores), reflujo gastroesofágico e hipercortisolismo

- Un paciente masculino con antecedente respiratorio de infecciones respiratorias recurrentes e hipertensión pulmonar presentaba también antecedentes de: prematuridad de 34 semanas, malformación urinaria (hidronefrosis bilateral severa), compromiso renal (enfermedad renal crónica) y cardiopatía, Comunicación interventricular (CIV) + Comunicación intraauricular (CIA)
- Un paciente masculino sin otros antecedentes, incluidos sospecha de síndrome Baller Gerold vs Asociación CHARGE, cardiopatía (Ventrículo único, Atresia tricúspideas, Estenosis pulmonar), epilepsia y malformación urinaria (riñón en herradura).

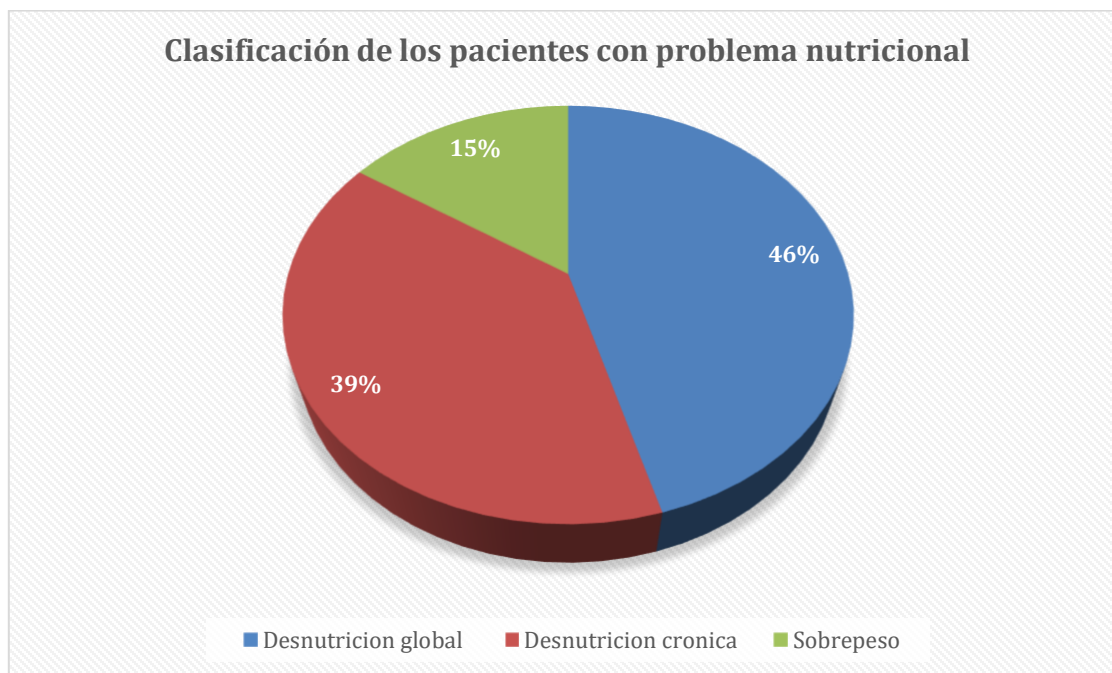
La caracterización de los 11 pacientes con comorbilidades adicionales se encuentra a continuación:

Tabla 9. Caracterización de otros antecedentes

Género	Antecedente 1	Antecedente 2	Antecedente 3
Masculino	Cardiopatía (Truncus arterioso, Atresia pulmonar, CIV)	Malformación urinaria (Hidrocele, Criptorquidea)	Hipocalcemia
Masculino	Hipercalciuria	Malformación urinaria (valvas posteriores)	Reflujo gastroesofágico
Femenino	Sospecha Síndrome Baller Gerold vs asociación CHARGE	Cardiopatía (ventrículo único, atresia tricúspidea, estenosis pulmonar)	Epilepsia
Masculino	Cardiopatía (ventrículo izquierdo hipoplásico)	Hipotiroidismo	Compromiso neurológico (epilepsia focal)
Femenino	Hernia diafragmática izquierda congénita	Cardiopatía (CIV)	Asfixia perinatal severa
Masculino	Compromiso neurológico (epilepsia)	Retraso global en el neurodesarrollo	Estreñimiento crónico
Masculino	Pretérmino 34 semanas	Malformación urinaria (hidronefrosis bilateral severa)	Compromiso renal (enfermedad renal crónica)

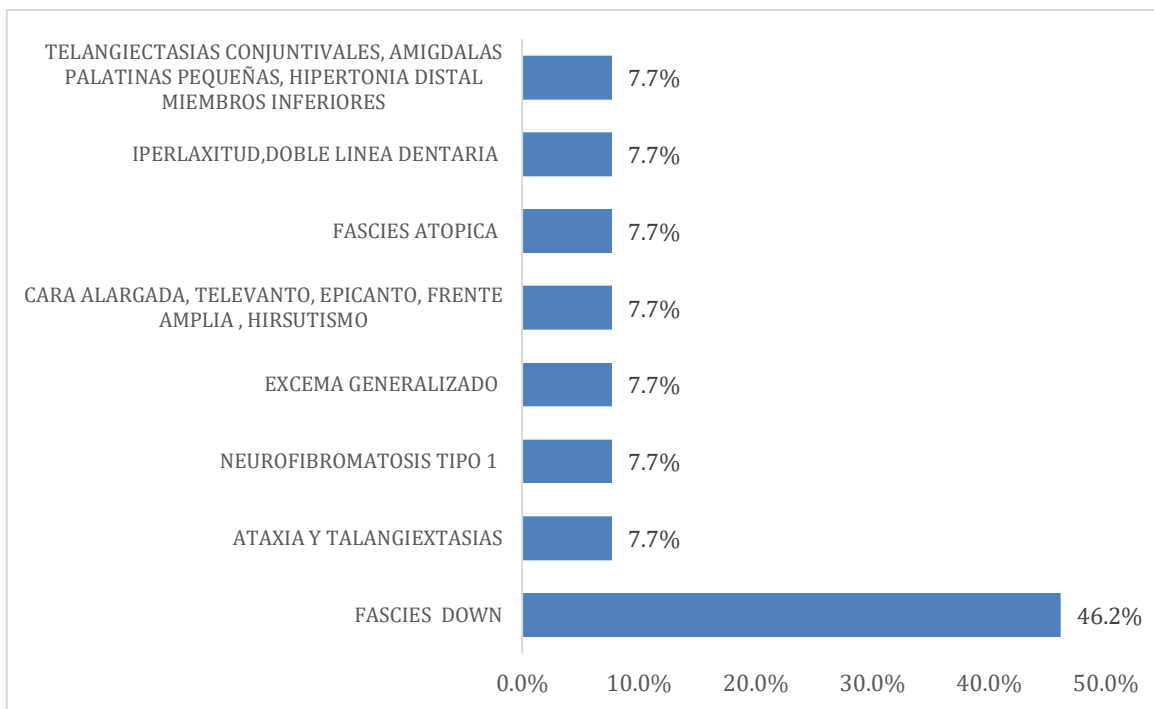
Masculino	Malrotación intestinal	Falla intestinal secundaria	Compromiso renal (acidosis tubular tipo 1)
Masculino	Niemann pick tipo c	Síndrome hepatoesplénico	Falla hepática en estudio

El estado nutricional de los pacientes fue evaluado, sin embargo, en el 35,2% (n=25) de los pacientes no se encontró el dato de peso para la edad y en el 36,6% (n=26) no se encontró el dato de talla para la edad. De los pacientes que se obtuvieron datos, se encontró que la mayoría estaban bien nutridos (87%) y quienes presentaron problemas nutricionales se repartieron de la siguiente manera:



En cuanto a antecedentes familiares, en ningún paciente se encontró antecedente familiar de IDP, solo un paciente tenía antecedente de muerte temprana de un hermano, un paciente antecedente de consanguinidad de padre y madre y un paciente antecedente familiar de enfermedad autoinmune.

En cuanto al fenotipo de los pacientes, el 18,3% (n=13) presentaron algún fenotipo, distribuidos de la siguiente manera:



7.3. Variables paraclínicas

De este grupo de variables, las pérdidas de información fueron importantes, no se encontraron de todos los pacientes los resultados ni las pruebas realizadas.

	n de pacientes pruebas tomadas	Porcentaje de pacientes positivos
Deficiencia de anticuerpos	63	31,75%
Deficiencia células B	38	15.8%
Defectos fagocitosis	15	33.3%
Deficiencia celular T	42	40.4%
Deficiencia combinada células T y B	37	10.8%
Defectos complemento	11	0%
Anemia	70	7%
Trombocitopenia	70	1.43%

Neutrofilia	70	2.9%
Neutropenia	70	0%
Leucocitosis	70	7.1%
Eosinofilia	70	2.9%

En cuanto al tratamiento, el 56,3% de pacientes recibieron tratamiento encaminado al control de las infecciones, reforzar el sistema inmunitario o ambos; el porcentaje restante (43,6%) no recibieron ningún tipo de tratamiento. De los pacientes que recibieron tratamiento, solamente 34 pacientes (85%), tenían el dato de edad de inicio de tratamiento y su distribución fue no normal. La mediana de edad de inicio tratamiento fue de 2,58 años, con un límite inferior de 2 meses y un límite superior de 13 años; el promedio de edad evidenciado fue de 3,58 años.

En otra variable de tratamiento intrahospitalario, se identificó que en 17 pacientes se usaron medicamentos como trimetoprima sulfametoxazol - TMP/SMX (n=14 pacientes), prednisolona (n=1), interferón gamma (n=2, de los cuales a 1 fue en administración conjunta con TMP/SMX) y dos pacientes usaron azatriopina, uno de ellos en tratamiento conjunto con mesalazina, TMP/SMX e itraconazol. De dichos pacientes, los tratados intrahospitalariamente con interferón gamma recibieron el mismo como tratamiento ambulatorio.

8. DISCUSIÓN

El presente estudio se enmarca en una de las patologías poco prevalentes, pero de gran morbilidad en pacientes pediátricos, las inmunodeficiencias. Son generalmente caracterizadas por la falta de protección del sistema inmune dejando al organismo vulnerable a presentar infecciones. Se han descrito alrededor de 150 síndromes relacionados con las inmunodeficiencias y pueden ser primarias o secundarias (56). Su presentación es diversa, así como el defecto principal puede ir desde ausencia de algunos componentes del sistema inmune hasta presencia de todos los componentes, pero falla en la calidad y función de estos. Las inmunodeficiencias primarias son un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios ocasionados por defectos del desarrollo o función del sistema inmunológico y la mayoría se manifiestan a edad temprana por infecciones, datos de malignidad o por disregulación en la respuesta inmune, ya sea autoinflamación, autoinmunidad o alergia. Para el abordaje de estos pacientes, se debe realizar una historia clínica y anamnesis familiar completa, el examen físico debe ir encaminado a buscar fenotipos especiales, manifestaciones de infección o alergia e inicialmente descartar causas secundarias. Posterior a ello, el gold standard del diagnóstico es la identificación de deficiencias de los componentes del sistema inmune (ya sea cualitativo o cuantitativo).

En el caso de las inmunodeficiencias secundarias, hay factores extrínsecos que pueden afectar negativamente las respuestas inmunes, produciendo estos estados de salud y el consiguiente aumento del riesgo de infecciones. Estas inmunodeficiencias, que puede encontrarse en la práctica clínica habitual, surgen de una serie de afecciones, como tratamiento con glucocorticoides y fármacos inmunomoduladores, cirugía y traumatismo, condiciones ambientales extremas e infecciones crónicas, como las causadas por el VIH. La causa más

común de la inmunodeficiencia es la desnutrición, que afecta a muchas comunidades de todo el mundo con acceso restringido a los recursos alimenticios.

El objetivo de este estudio presentado fue describir las características principales de los pacientes con inmunodeficiencias primarias (IDP) en una institución de alto nivel de Bogotá, dado que en Colombia existe poca información sobre el tema y aún se debe trabajar en la identificación de la población e índices de sospecha para brindar tratamientos oportunos.

Dentro de los resultados se destaca que la mayoría de los afectados son niños, que algunos pacientes presentan diferentes tipos o categorías de las IDP y hay síndromes asociados en un mismo paciente. Adicional a ello, como es de esperarse en este tipo de pacientes, se encuentra afectados por comorbilidades neurológicas, genéticas, cardíacas o en algunos pacientes la afectación de todos los sistemas con pobre calidad de vida y pronóstico. En el caso del estudio presentado, el 100% presentaron al menos un antecedente, entre los más frecuentemente encontrados infecciosos, como sepsis de origen pulmonar, urinario o gastrointestinal principalmente.

Dentro del análisis de tiempos entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico y del diagnóstico al tratamiento, es importante mencionar que en promedio los pacientes duraron sin diagnóstico 2,25 años, con un límite inferior de 3 meses y uno superior de 9,83 años. El tiempo transcurrido desde el diagnóstico del paciente al inicio de tratamiento fue de máximo 6,33 años, sin embargo, la mayoría de los pacientes estuvo por debajo del año para iniciar el tratamiento y solamente 3 pacientes se tardaron más del año. Con estos resultados vemos como el retraso diagnóstico sigue siendo una variable común en los estudios de inmunodeficiencias, este estudio se hizo en un centro de cuarto nivel donde el índice de sospecha es muy alto y aún así los tiempos fueron prolongados y similar a lo encontrado en otros estudios.

En Colombia, existen dos estudios que se acercan al conocimiento de las inmunodeficiencias y son un estudio en Medellín, llevado a cabo por el grupo de inmunodeficiencias primarias Biogénesis, los cuáles estudiaron 698 pacientes con infecciones recurrentes, de los cuales solo el 59% cumplía criterios clínicos para realizar pruebas confirmatorias y de estos, se hizo el diagnóstico de IDP en el 23% de los casos; la prevalencia por subgrupos concuerda con lo encontrado internacionalmente, siendo la IDP por defecto de anticuerpos la más común, con una presentación mayor en hombres (55 vs 44%) (16). Se caracterizaron los fenotipos encontrados en los pacientes, siendo los más comunes en su orden las deficiencias de anticuerpos (40,8%), las deficiencias combinadas (21,5%), los síndromes asociados a disfunción fagocítica 15,3%, inmunodeficiencias y de anticuerpos asociadas con defectos mayores 15,3%, defectos primarios de las células fagocíticas 6,1% y deficiencias de complemento 1%. Comparado con nuestro estudio lo más frecuente fueron también las deficiencias de anticuerpos (60,5%), seguida de las combinadas (14,8%), combinadas con características sindrómicas (12,6%), déficit de fagocitos (7,04%), trastornos autoinflamatorios (4,23%) e inmunodeficiencias con disregulación inmune (1,4%). No se realizó análisis de variables paraclínicas ni de tiempos de diagnóstico, inicio de síntomas o tratamiento.

El otro estudio en Colombia fue el realizado en Cúcuta que tuvo como objetivo la caracterización epidemiológica, clínica y de algunos parámetros inmunológicos del síndrome de infección recurrente en niños y adolescentes desplazados a la ciudad de Cúcuta. Se incluyeron 328 niños con promedio de edad de 6,1 años, que es mayor que nuestro promedio, con más prevalencia de hombres que mujeres, resultados similares en este aspecto al presentado. El 21,3% (n=70) se clasificaron como síndrome de infección recurrente. En general, las mayores afectaciones en cuanto a infecciones recurrentes son las

gastrointestinales, de piel y respiratorias. Comparando nuestra caracterización era común encontrar pacientes con antecedentes de infecciones respiratorias, de piel y gastrointestinales, respectivamente en ese orden. Dentro de este estudio, solamente se encontró que el 5.8% de los pacientes tenía IDP.

A nivel internacional, existen registros de pacientes con IDP, donde por ejemplo en Turquía se observa en gran proporción que los pacientes tienen consanguinidad entre madre y padre, destacando la importancia del abordaje inicial como índice de sospecha (57). En Irán, 440 pacientes con IDP incluidos fueron observados durante un período de 20 años, se han registrado en nuestro registro de pacientes. Entre estos pacientes, las siguientes frecuencias se encontraron: predominantemente deficiencia de anticuerpos en el 45,9% de pacientes (n 202), trastornos fagocíticos en 29.09% (n 128), Trastornos de células T en 24.31% (n 107), y deficiencias del complemento en 0.68% (n 3). La inmunodeficiencia variable común fue el trastorno más frecuente (n 98), seguido de enfermedad granulomatosa crónica (n 86), ataxia telangiectasia (n 48), agammaglobulinemia ligada a x (n 45), selectiva Deficiencia de IgA (n 42), inmunodeficiencia combinada (n 15), e inmunodeficiencia combinada severa (n 14). En general, se encuentran similitudes con el estudio presentado como la proporción de las categorías. Sin embargo, en nuestro caso la inmunodeficiencia común variable no fue la más común (2,5%) sino que fue la deficiencia de anticuerpos específicos transitorios (25,3%) (58). En este estudio, los antecedentes se relacionaron con nuestros resultados.

El análisis de las variables paraclínicas no se logró por pérdida importante de la información, pero cabe mencionar como datos aislados ningún paciente tuvo alteración de la función hepática ni renal como parte de la presentación clínica de la inmunodeficiencia; se logró en algunos pacientes confirmación genética de la inmunodeficiencia (los pacientes de Enfermedad granulomatosa crónica y los de DiGeorge). Entre otros estudios realizados para

la confirmación de estas patologías se encuentran la realización de medición de inmunoglobulinas, citometría de flujo y medición de anticuerpos pre y post vacunales, que están en sintonía con los estudios solicitados reportados en la literatura.

Al aplicar los criterios de Jeffrey Modell a nuestro estudio podemos confirmar la baja sensibilidad y especificidad mencionada en otros estudios, solo los criterios de neumonía recurrente e infecciones cutáneas fueron relevantes (y por ende el uso de antibióticos endovenoso); mientras que no hubo antecedentes familiares ni falla de medro como rasgo destacado en los resultados.

Es llamativa la presencia de antecedentes no mencionados en otros estudios como lo son malformaciones urinarias, enfermedad renal, compromiso gastrointestinal no infeccioso, cardiopatías y compromiso neurológico; esto se puede explicar por el nivel de complejidad del centro de estudio, el cual es un centro de referencia nacional.

Las limitaciones del estudio fueron la pérdida de datos en la recolección de la historia clínica, porque no se anotaban todos los diagnósticos o todos los antecedentes. Adicionalmente, los tratamientos no se pudo hacer seguimiento para tener una descripción mas detallada. Sin embargo, es un estudio que cumple su objetivo de caracterizar las IDP en los pacientes que las padecen con una muestra representativa y puede ser una aproximación para generar mejor conocimiento de la patología en los niños. Cabe resaltar, que complementa la información de los estudios en Colombia, realizados en el pasado, dado que estos no contemplan todas las variables contempladas en este estudio.

9. REFERENCIAS

1. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2010;125(2 SUPPL. 2):S182–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.053>
2. Fernández KS, de Alarcón PA. Development of the hematopoietic system and disorders of hematopoiesis that present during infancy and early childhood. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2013;60(6):1273–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2013.08.002>
3. Ödek Ç, Kendirli T, Doğru F, Yaman A, Vatansever G, Çipe F, et al. Patients with Primary Immunodeficiencies in Pediatric Intensive Care Unit: Outcomes and Mortality-Related Risk Factors. *J Clin Immunol*. 2014;34(3):309–15.
4. Hernandez-Trujillo VP. Approach to Children with Recurrent Infections. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2015.
5. Slatter MA, Gennery AR. Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with recurrent infections in childhood. *Clin Exp Immunol*. 2008;152(3):389–96.
6. Errante PR, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Sorensen R, Condino-Neto A. Advances in primary immunodeficiency diseases in Latin America: Epidemiology, research, and perspectives. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1250(1):62–72.
7. Jyothi S, Lissauer S, Welch S, Hackett S. Immune deficiencies in children: an overview. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* [Internet]. 2013;98(5):186–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23918706>
8. Locke BA, Dasu T, Verbsky JW. Laboratory diagnosis of primary immunodeficiencies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;46(2):154–68.
9. Orange JS, Ballou M, Stiehm ER, Ballas ZK, Chinen J, De La Morena M, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: A working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the

American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2012;130(3 SUPPL.):S1–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.002>

10. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2015;136(5):1186–205. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.049>
11. Aghamohammadi A, Bahrami A, Mamishi S, Mohammadi B, Abolhassani H, Parvaneh N, et al. Impact of delayed diagnosis in children with primary antibody deficiencies. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2011;44(3):229–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2011.01.026>
12. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A, et al. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. *J Clin Immunol*. 2014;34(1):10–22.
13. Errante PR, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Sorensen R, Condino-Neto A. Advances in primary immunodeficiency diseases in Latin America: Epidemiology, research, and perspectives. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;
14. Condino-Neto A, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A, Porras O, et al. Advancing the management of primary immunodeficiency diseases in Latin America: Latin American Society for Immunodeficiencies (LASID) Initiatives. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;
15. Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, Carneiro-Sampaio M, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: The second report of the LAGID Registry. *J Clin Immunol*. 2007;
16. Montoya CJ, Henao H, Salgado. Phenotypic diagnosis of primary immunodeficiencies in Antioquia, Colombia, 1994-2002. *Biomedica*. 2002;(22):510–8.
17. Díaz M., Sarrazola D., Orrego JC. Epidemiological, clinical and immunological characteristics of recurrent infection syndrome in individuals from low income

neighborhoods from Cucuta. *Infectio*. 2008;(12):254–63.

19. Chan HY, Yang YH, Yu HH, Chien YH, Chiang LL, Chiang BL. Clinical characteristics and outcomes of primary antibody deficiency: A 20-year follow-up study. *J Formos Med Assoc*. 2014;
20. Brodzski N, Jönsson G, Skattum L, Truedsson L. Primary immunodeficiency in infection-prone children in southern Sweden: Occurrence, clinical characteristics and immunological findings. *BMC Immunol*. 2014;
21. Grimes, Schulz - 2002 - Descriptive studies what they can and cannot do.
22. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, Ailal F, Casanova JL, Chatila T, et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2015;
23. Chinn IK, Shearer WT. Severe Combined Immunodeficiency Disorders. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2015.
24. Wall LA, Dimitriades VR, Sorensen RU. Specific Antibody Deficiencies. *Immunol Allergy Clin North Am [Internet]*. 2015;35(4):659–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2015.07.003>
25. Vélez AC, Rubén Darío Gómez JCO, Moncada M, Franco JL. Inmunodeficiencia común variable: caracterización clínica e inmunológica de pacientes e identificación de subgrupos homogéneos con base en la tipificación de subpoblaciones de linfocitos B. *Biomédica*. 2015;35(1):101–16.
26. Hadizadeh H, Salehi M, Khoramnejad S, Vosoughi K, Rezaei N. The association between parental consanguinity and primary immunodeficiency diseases: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;
27. Al-Herz W, Nanda A. Skin manifestations in primary immunodeficient children. *Pediatr Dermatol*. 2011;
28. Goldblatt D. Recent advances in chronic granulomatous disease. *J Infect*. 2014;
29. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies (PIDs) presenting with cytopenias.

Hematology. 2009;

30. Minegishi Y, Saito M. Cutaneous Manifestations of Hyper IgE Syndrome. *Allergol Int.* 2012;
31. Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: A review. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2016.
32. Condino-Neto A, Sorensen RU, Gómez Raccio AC, King A, Espinosa-Rosales FJ, Franco JL. Current state and future perspectives of the Latin American Society for Immunodeficiencies (LASID). *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2015;43(5):493–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2014.05.007>
33. Kobrynski L, Powell RW, Bowen S. Prevalence and Morbidity of Primary Immunodeficiency Diseases, United States 2001–2007. *J Clin Immunol.* 2014;34(8):954–61.
34. Takada H. Primary immunodeficiency in Japan; Epidemiology, diagnosis, and pathogenesis. *Pediatr Int.* 2013;55(6):671–4.
35. The C, Pid F. The French national registry of primary immunodeficiency diseases. *Clin Immunol* [Internet]. 2010;135(2):264–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2010.02.021>
36. Gupta S, Madkaikar M, Singh S, Sehgal S. Primary immunodeficiencies in India: A perspective. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1250(1):73–9.
37. van der Spek J, Groenwold RHH, van der Burg M, van Montfrans JM. TREC Based Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency Disease: A Systematic Review. *J Clin Immunol.* 2015;
38. Poli C, Hoyos-Bachiloglu R, Borzutzky A. Primary immunodeficiencies in Chile evaluated through ICD-10 coded hospital admissions. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2017;45(1):33–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2016.05.004>

39. Costa-Carvalho B, González-Serrano M, Espinosa-Padilla S, Segundo G. Latin American challenges with the diagnosis and treatment of primary immunodeficiency diseases. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2017;13(5):483–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/1744666X.2017.1255143>
40. Furst DE. Serum Immunoglobulins and Risk of Infection: How Low Can You Go? *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2009;39(1):18–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.05.002>
41. de Oliveira-Junior EB, Zurro NB, Prando C, Cabral-Marques O, Pereira PVS, Schimke LF, et al. Clinical and Genotypic Spectrum of Chronic Granulomatous Disease in 71 Latin American Patients: First Report from the LASID Registry. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;
42. Abraham RS. Relevance of laboratory testing for the diagnosis of primary immunodeficiencies: A review of case-based examples of selected immunodeficiencies. *Clin Mol Allergy* [Internet]. 2011;9(1):6. Available from: <http://www.clinicalmolecularallergy.com/content/9/1/6>
43. Boldt A, Bitar M, Sack U. Flow Cytometric Evaluation of Primary Immunodeficiencies. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2017.
44. Condino-Neto A, Franco JL, Trujillo-Vargas C, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, Rodriguez-Quiroz F, et al. Critical issues and needs in management of primary immunodeficiency diseases in Latin America. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011;39(1):45–51.
45. 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):383–7.
46. de Vries E, Alvarez Cardona A, Abdul Latiff AH, Badolato R, Brodski N, Cant AJ, et al. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol*. 2012;

47. Modell F, Puente D, Modell V. From genotype to phenotype. Further studies measuring the impact of a Physician Education and Public Awareness Campaign on early diagnosis and management of Primary Immunodeficiencies. *Immunol Res.* 2009;44(1–3):132–49.
48. Alvarez-Cardona A, Espinosa-Padilla SE, Reyes SOL, Ventura-Juarez J, Lopez-Valdez JA, Martínez-Medina L, et al. Primary Immunodeficiency Diseases in Aguascalientes, Mexico: Results from an Educational Program. *J Clin Immunol.* 2016;36(3):173–8.
49. Aghamohammadi a, Montazeri a, Abolhassani H, Saroukhani S, Pourjabbar S, Tavassoli M, et al. Health-related quality of life in primary antibody deficiency. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2011;10(1):47–51.
50. Eades-Perner AM, Gathmann B, Knerr V, Guzman D, Veit D, Kindle G, et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: Results 2004-06. *Clin Exp Immunol.* 2007;147(2):306–12.
51. Tabolli S, Giannantoni P, Pulvirenti F, Marra F La, Granata G, Milito C, et al. Longitudinal study on health-related quality of life in a cohort of 96 patients with common variable immune deficiencies. 2014;5(November):1–9.
52. Jiang F, Torgerson TR, Ayars AG. Health - related quality of life in patients with primary immunodeficiency disease. *Allergy, Asthma Clin Immunol.* 2015;
53. Fasth A, Nystr J. Safety and efficacy of subcutaneous human immunoglobulin in children with primary immunodeficiency. 2007;1474–8.
54. Helsinki D De. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. *Asoc Médica Mund [Internet].* 2008;1–8. Available from: <http://www.reumatologia.org.ar/userfiles/file/investigacion-farmaco-clinica/inv clinica faltante.doc>
55. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993. *Minist Salud y Protección Soc República Colomb.* 1993;1993(Octubre 4):1–19.
56. Morimoto y., et al. Immunodeficiency overview . *Prim Care Clin Office Pract* 35

(2008)159-73.

57. Sanal, O. & I. Tezcan. 2011. Thirty years of primary immunodeficiencies in Turkey. In “The Year in Human and Medical Genetics: Inborn Errors of Immunity I.” Jean-Laurent Casanova, Mary Ellen Conley & Luigi Notarangelo, Eds. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1238: 15–23.
58. Aghamohammadi A., et al. Primary Immunodeficiency in Iran: First Report of the National Registry of PID in Children and Adults. Journal of Clinical Immunology. 2002;22(6);375-80.

Anexo 1. Operacionalización de variables

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades de medición / Categorías de respuesta
Sexo	Conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer	Cualitativa	Nominal	1. Femenino 2. Masculino
Edad	Tiempo en meses transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la medición	Cuantitativa continua	Razón	Meses
Edad al inicio de los síntomas	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la medición	Cuantitativa continua	Razón	Meses
Edad al momento del diagnóstico	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la medición	Cuantitativa continua	Razón	Meses
Número de otitis media al año	Número de episodios de infección de oído	Cuantitativa continua	Razón	Pregunta abierta

	medio transcurrido en el último año			
Número de infecciones graves	Número de infecciones graves como: sepsis, meningitis, osteomielitis, bacteriemia transcurridos en el último año.	Cuantitativa continua	Razón	Pregunta abierta
Número de sinusitis al año	Número de episodios de infección de senos paranasales ocurridos en el último año.	Cuantitativa continua	Razón	Pregunta abierta
Antecedente de uso de antibiótico oral prolongado sin respuesta	Antecedente de uso de antibiótico oral por más de dos meses sin presentar mejoría clínica	Cualitativa	Nominal	1. No 2. Si
Número de neumonías al año	Número de episodios de infección de parenquimatosa pulmonar ocurridos en el último año.	Cuantitativa continua	Razón	Pregunta abierta
Falla de medro	Alteración en curvas de peso y talla para la edad, dado por valores por debajo de -2 desviaciones estándar.	Cuantitativa continua	Intervalo	Ej: -2, -3 desviaciones estándar.
Presencia de infecciones cutáneas profundas	Presencia de abscesos cutáneos que comprometen tejido celular subcutáneo, grasa y muscular.	Cualitativo	Nominal	Pregunta abierta.
Candidiasis oral persistente o infecciones fúngicas cutáneas	Infecciones recurrentes (>2 episodios) que no mejoran con tratamiento habitual generadas por hongos.	Cuantitativa continua	Razón	Pregunta abierta
Uso de antibiótico endovenoso	Requerimientos de antibiótico endovenoso en infecciones graves.	Cualitativo	Nominal	1. No 2. Si

Historia familiar de inmunodeficiencias	Antecedentes de inmunodeficiencias en la familia	Cualitativo	Nominal	1. No 2. Si
Antecedente de muerte temprana de un hermano	Antecedente de historia familiar de muerte temprana (primeros dos años de vida) en un hermano	Cualitativo	Nominal	1. No 2. Si
Antecedente de consanguinidad en los padres	Los padres tienen relación familiar en algún grado	Cualitativo	Nominal	1. No 2. Si
Antecedentes de enfermedades autoinmunes	Antecedente personal de enfermedades inmunológicas	Cualitativo	Nominal	1. No 2. Si
Fenotipos especiales	Alteraciones faciales,	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Fenotipos especiales	Otros	Cualitativo	Nominal	Abierta
Asistencia a jardín al inicio de los síntomas	Pacientes asistían a jardín en el momento de iniciar los síntomas	Cualitativo	Nominal	1. No 2. Si
Deficiencia de anticuerpos	Cualquier valor de niveles de inmunoglobulinas por debajo de valor mínimo para la edad	Cualitativa	Nominal	1. No 2. Si
Tiempo de diagnóstico	Variable secundaria que se calculará a partir de la diferencia de la edad en meses del paciente en el momento del diagnóstico y la edad en meses del inicio de síntomas	Cuantitativa	Continua	Abierta
Fecha paraclínicos de control células B y T*	Fecha del día en el que se realiza el control de la citometría de flujo	Cualitativa	Nominal	1. Si 0. No
Defectos fagocíticos 1*	Valor de fagocitos reportado en el control	Cualitativa	Nominal	0. Si 1. No
Defectos en el complemento 0*	Valor de fagocitos reportado en el control	Cualitativa	Nominal	1. Si 0. No
Manifestaciones cutáneas	Otras?	Cualitativa	Nominal	Pregunta abierta

Manifestaciones Gastrointestinales	Presencia de otras manifestaciones gastrointestinales reportadas en la historia clínica	Cualitativo	Nominal	Pregunta abierta
Manifestaciones hematológicas: Anemia	Valor de hemoglobina	Cualitativa	Nominal	1. Si 0. No
Manifestaciones hematológicas: Trombocitopenia	Valor que recuento plaquetario por debajo de referencia para la edad	Cualitativa	Nominal	1. Si 0. No
Manifestaciones hematológicas: Leucopenia	Valor de recuento de leucocitos por debajo de valor de referencia para la edad	Cualitativa	Nominal	1. Si 0. No
Manifestaciones hematológicas: Neutrofilia	Valor neutrófilos absolutos por encima de valor de referencia para la edad	Cualitativa	Nominal	Si No
Manifestaciones hematológicas: Neutropenia	Valor de referencia de neutrófilos por debajo del valor de referencia para la edad	Cualitativa	Nominal	Si No
Manifestaciones hematológicas: Leucocitosis	Valor de leucocitos por encima de valor de referencia para la edad	Cualitativa	Nominal	Si No
Manifestaciones hematológicas: Eosinofilia	Valor eosinófilos por encima de valor de referencia para la edad	Cualitativa	Nominal	Si No
Fecha de inicio del tratamiento	Fecha del día en el que inicio el tratamiento	Cualitativa	Nominal	Abierta
Tiempo de inicio del tratamiento	Variable secundaria calculada a partir de la diferencia de la fecha del diagnóstico hasta el inicio del tratamiento	Cuantitativa	Continua	Años
Fecha de tratamiento Hx	Fecha de tratamiento intrahospitalario	Cuantitativa	Continua	Abierta
Tratamiento otros medicamentos	Tratamiento con otros medicamentos	Cualitativa	Nominal	Si No
Tratamiento después de la Hx	Tratamiento después de alta hospitalaria	Cualitativa	Nominal	Si No

*las variables señaladas contarán con formato adicional dependiendo del número de tomas que se hagan.