

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA**  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**SERIE DE CASOS DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN ADULTOS  
DIAGNOSTICADAS EN DOS HOSPITALES DE NIVEL TERCIARIO DE ATENCIÓN  
DE LA CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL, 2017-2018.**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de  
Posgrado en Especialidades Médicas para optar al Grado y Título de  
Especialista en Medicina Interna

ALBERTO JOSUÉ ALFARO MURILLO

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2018

## **Dedicatoria**

"A Dios, mi Sustentador y Dador de toda virtud, a Mami, Papi y Dani, sin su apoyo no estaría aquí"

## **Agradecimientos**

Dra. Rosario Espinoza Mora, gracias infinitas por su inspiración, guía y apoyo en esta apasionante área de la medicina, la inmunología.

Dra. Gabriela Ivankovich Escoto, sin su apoyo y consejo no hubiera sido posible la culminación de este trabajo.

Dra. María Paz León Bratti y Dr. Mario Martínez Alfonso gracias por su sostén y colaboración.

A mis profesores del posgrado de medicina interna y subespecialidades del Hospital Calderón Guardia, gracias por sus enseñanzas y formación integral en esta especialidad maravillosa de la medicina interna.

A mi querida amiga y enfermera Alejandra Velásquez Marroquín, mi más sincero agradecimiento por el apoyo fiel de principio a fin.

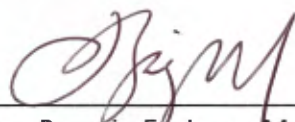
Jonathan y Alessia, gracias por creer en mi y crecer juntos profesionalmente desde edades tempranas.

Licda. Evelyn Mora Cordero, mi amiga y consejera, mi gratitud con el más sincero aprecio.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina Interna de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna”

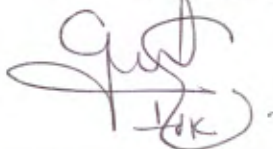
---

Decano o Representante del Decano  
Sistema de Estudios de Posgrado



---

Dra. Rosario Espinoza Mora, PhD.  
Directora de Tesis



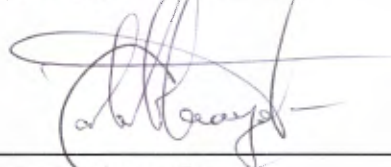
---

Dra. Gabriela Ivankovich Escoto, MSc.  
Asesora y Lectora



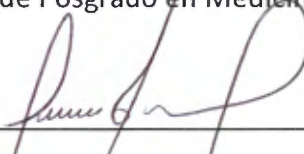
---

Dr. Stanley Grant Villegas  
Coordinador local de Posgrado en Medicina Interna  
Hospital Calderón Guardia



---

Dr. Carlos Araya Fonseca  
Director del  
Programa de Posgrado en Medicina Interna



---

Alberto Josué Alfaro Murillo  
Candidato

## Tabla de Contenidos

Dedicatoria .....	ii
Agradecimientos .....	iii
Resumen .....	8
<b>CAPÍTULO I .....</b>	<b>16</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>17</b>
1.1 Antecedentes .....	17
1.2 Pregunta de Investigación.....	18
1.3 Objetivos .....	19
1.3.1 Objetivo General .....	19
1.3.2 Objetivos Específicos .....	19
<b>CAPÍTULO II .....</b>	<b>20</b>
<b>MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>21</b>
2.1 Historia de las inmunodeficiencias primarias .....	21
2.2 Generalidades del Sistema Inmunológico .....	24
2.2.1 Definición de Inmunología e Inmunidad.....	24
2.2.2 Función inmune innata .....	25
2.2.3 Función inmune adaptativa .....	31
2.2.3.1 Función adaptativa celular.....	32
2.2.3.2 Función adaptativa humoral .....	35
2.3 Definición de inmunodeficiencias primarias.....	37
2.4 Epidemiología de las inmunodeficiencias primarias .....	38
2.4.1 Datos Nacionales .....	39
2.4.2 Datos Latinoamericanos .....	39
2.5 Sospecha diagnóstica y manifestaciones clínicas de las inmunodeficiencias primarias .....	41
2.6 Exámenes iniciales de paciente con inmunodeficiencia primaria.....	44
2.7 Clasificación de las inmunodeficiencias primarias .....	45
2.7.1. Deficiencia fagocítica .....	47

2.7.1.1 Neutropenia idiopática (CIN) .....	47
2.7.1.2 Enfermedad granulomatosa crónica (EGC) .....	50
<b>2.7.2 Defectos intrínsecos de la inmunidad innata.....</b>	<b>52</b>
2.7.2.1 Candidiasis mucocutánea crónica (CM) .....	52
2.7.2.2 Susceptibilidad mendeliana a micobacterias (MSMD).....	53
2.7.2.3 Susceptibilidad a virus herpes (SVH) .....	54
<b>2.7.3 Inmunodeficiencias humorales o Deficiencias predominantemente de anticuerpos .....</b>	<b>55</b>
2.7.3.1 Agammaglobulinemia ligada al X o enfermedad de Bruton (XLA).....	55
2.7.3.2 Inmunodeficiencia común variable (IDCV) .....	56
2.7.3.3 Déficit selectivo de IgA (SIgAD) .....	59
2.7.3.4 Déficit selectivo de IgM (SIgMD) .....	61
2.7.3.5 Déficit de subclases de IgG (IgGScD).....	62
2.7.3.4 Déficit específico de anticuerpos contra polisacáridos (SPAD).....	64
<b>2.7.4 Déficit primario de complemento .....</b>	<b>65</b>
<b>2.7.5 Inmunodeficiencias combinadas humorales y celulares generalmente menos profundas que la Inmunodeficiencia combinada severa .....</b>	<b>66</b>
2.7.5.1 Déficit idiopático de linfocitos T CD4 <sup>+</sup> (ICL) .....	66
<b>2.7.6 Inmunodeficiencias combinadas con asociación a características sindrómicas ....</b>	<b>67</b>
2.7.6.1 Ataxia telangiectasia (AT) .....	67
2.7.6.2 Síndrome de Job (HIES).....	68
<b>2.7.7 Enfermedades de disregulación inmunológica, Síndromes con Autoinmunidad ...</b>	<b>70</b>
2.7.7.1 APECED-Síndrome autoinmune poliglandular tipo I .....	70
<b>CAPÍTULO III .....</b>	<b>72</b>
<b>METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>73</b>
<b>3.1 Diseño del Estudio .....</b>	<b>73</b>
3.1.1 Criterios de inclusión de los participantes.....	73
3.1.2 Criterios de exclusión .....	73
<b>3.2 Contexto.....</b>	<b>74</b>
<b>3.3 Participantes .....</b>	<b>74</b>
<b>3.4 Operacionalización de variables.....</b>	<b>74</b>
<b>3.5 Fuentes de datos/medidas .....</b>	<b>76</b>
<b>3.6 Sesgos .....</b>	<b>76</b>

<b>3.7 Tamaño muestral.....</b>	<b>77</b>
<b>3.8 Métodos Estadísticos.....</b>	<b>77</b>
<b>3.9 Consideraciones éticas presentes en este estudio.....</b>	<b>78</b>
3.9.1 Principio de autonomía .....	78
3.9.2 Principio de justicia .....	78
3.9.3 Principio de beneficencia.....	78
3.9.4 Principio de no maleficencia.....	79
<b>CAPÍTULO IV.....</b>	<b>80</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>81</b>
Características sociodemográficas.....	81
Clasificación diagnóstica .....	90
Características de valores de laboratorio: Leucocitos, linfocitos y polimorfonucleares. ....	111
<b>CAPÍTULO V .....</b>	<b>119</b>
<b>DISCUSIONES.....</b>	<b>120</b>
Características sociodemográficas.....	120
Clasificación diagnóstica .....	122
Características clínicas .....	125
Complicaciones .....	135
Tratamiento sustitutivo con inmunoglobulina.....	138
<b>LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>141</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>143</b>
<b>RECOMENDACIONES .....</b>	<b>145</b>
<b>Referencias bibliográficas.....</b>	<b>147</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>154</b>

## **Resumen**

### **Introducción**

Desde hace más de sesenta años se describió por primera vez las inmunodeficiencias primarias como afecciones no adquiridas del sistema inmune innato o bien del sistema inmune adaptativo, celular o humoral. Es más que conocido la predisposición que asumen los pacientes con inmunodeficiencias primarias a enfermedades infecciosas, en algunos casos severas y recurrentes. Dentro de su espectro las inmunodeficiencias primarias no solo se caracterizan por patrones de infecciones recurrentes, sino también por trastornos autoinmunes, trastornos alérgicos y neoplásicos.

En Costa Rica no existe ningún estudio o registro que conste la prevalencia y caracterización de los pacientes adultos con inmunodeficiencias primarias.

Dada la ausencia de datos epidemiológicos que revelen la situación nacional respecto a este tema, se decide realizar este trabajo de investigación clínica.

### **Objetivo**

Caracterizar los pacientes adultos con diagnóstico de defectos inmunes primarios e idiopáticos atendidos en las clínicas de inmunodeficiencias primarias de los Hospitales México y Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el período en estudio.

### **Materiales y Métodos**

Se realiza estudio retrospectivo observacional. Se reclutan 127 pacientes adultos con diagnóstico de inmunodeficiencias primarias correspondientes al Hospital México y Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.

### **Resultados y Conclusiones**

Los pacientes con inmunodeficiencias primarias poseen una distribución heterogénea en cuanto al curso clínico de su enfermedad. Se demostró que los pacientes poseen condiciones similares a las descritas en la literatura en relación con las inmunodeficiencias primarias; sin embargo, se evidenciaron particularidades que resalta la importancia de la descripción y el análisis del paciente costarricense con inmunodeficiencia primaria.



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1. Componentes principales del sistema inmunológico. Se muestran barreras anatómicas y fisiológicas, inmunidad innata e inmunidad adaptativa. Algunos elementos se encuentran limítrofe pues desempeñan funciones tanto innatas como adaptativas, por ejemplo, células NK y detriticas. Modificado de: (12).....</b>	<b>27</b>
<b>Figura 2. Total de casos de IDP registrados por país. Estadísticas de LASID abril 2018 (Gráfico en Portugués) Modificado de: (16). ....</b>	<b>40</b>
<b>Figura 3. Distribución de pacientes pediátricos con IDP en Costa Rica según clasificación. Estadísticas de LASID abril 2018 (16).....</b>	<b>40</b>
<b>Figura 4. Mapa de Costa Rica con distribución de los pacientes con inmunodeficiencias primarias atendidos en el Hospital México y Hospital Calderón Guardia según provincia de procedencia.....</b>	<b>84</b>

**ÍNDICE DE CUADROS**

<b>Cuadro 1. Funciones principales de las inmunoglobulinas (9).....</b>	<b>36</b>
<b>Cuadro 2. Operacionalización de variables .....</b>	<b>74</b>
<b>Cuadro 3. Características demográficas de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y el HM, en el periodo 2017-2018.....</b>	<b>81</b>
<b>Cuadro 4. Distribución de la edad en años (en el momento de realizar el estudio) de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y el HM, en el periodo 2017-2018, según clasificación de inmunodeficiencia. ....</b>	<b>89</b>
<b>Cuadro 5. Distribución de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y en el HM, en el periodo 2017-2018, según comorbilidades y tipo de inmunodeficiencia.....</b>	<b>99</b>
<b>Cuadro 6. Distribución de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y en el HM, en el periodo 2017-2018, según la clasificación de inmunodeficiencia y patógeno infeccioso. ....</b>	<b>103</b>
<b>Cuadro 7. Distribución de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y en el HM, en el periodo 2017-2018, según la clasificación de inmunodeficiencia y profilaxis antimicrobiana.....</b>	<b>110</b>
<b>Cuadro 8. Distribución de los niveles de leucocitos de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y en el HM, en el periodo 2017-2018, según tipo de inmunodeficiencia.....</b>	<b>111</b>
<b>Cuadro 9. Distribución de los niveles absolutos de linfocitos de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y en el HM, en el periodo 2017-2018, según tipo de inmunodeficiencia.....</b>	<b>113</b>
<b>Cuadro 10. Distribución de los niveles de PMN de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y en el HM, en el periodo 2017-2018, según tipo de inmunodeficiencia.....</b>	<b>114</b>
<b>Cuadro 11. Interpretación de los Resultados de Laboratorio de CH50 – AH50. ....</b>	<b>133</b>

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y en el HM, en el periodo 2017-2018, según provincia de procedenci.....	83
Gráfico 2. Distribución de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y el HM, en el periodo 2017-2018, según clasificación de inmunodeficiencia y sexo. ....	86
Gráfico 3. Distribución de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y el HM, en el periodo 2017-2018, según clasificación de inmunodeficiencia.....	91
Gráfico 4. Distribución de los adultos con inmunodeficiencias primarias atendidos en el HCG y el HM, en el periodo 2017-2018, según clasificación fenotípica de inmunodeficiencias de acuerdo con la IUIS 2017. ....	92
Gráfico 5. Distribución de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y el HM, en el periodo 2017-2018, según clasificación de inmunodeficiencia y hospital donde son atendidos. ....	93
Gráfico 6. Distribución de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG, en el periodo 2017-2018, según clasificación de inmunodeficiencia primaria. ....	94
Gráfico 7. Distribución de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HM, en el periodo 2017-2018, según clasificación de inmunodeficiencia. ....	95
Gráfico 8. Distribución de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y en el HM, en el periodo 2017-2018, según comorbilidad asociada.....	97
Gráfico 9. Distribución de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y en el HM, en el periodo 2017-2018, según manifestaciones clínicas al inicio de la IDP. ....	101
Gráfico 10. Distribución de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y en el HM, en el periodo 2017-2018, según clasificación de inmunodeficiencia y patrón típico de infección.....	102
Gráfico 11. Distribución de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y en el HM, en el periodo 2017-2018, según tipo de complicación. ....	105
Gráfico 12. Distribución de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y en el HM, en el periodo 2017-2018, según tipo de inmunodeficiencia y presencia de autoinmunidad.....	106
Gráfico 13. Distribución de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y en el HM, en el periodo 2017-2018, según tipo de inmunodeficiencia y presencia de atopía.....	107

**Abreviaturas**

ABRIL: Ligando inductor de proliferación

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AH I: Angioedema hereditario tipo I (Déficit cuantitativo de C1inh)

AH II: Angioedema hereditario tipo II (Déficit cualitativo o funcional de C1inh)

APC: Célula presentadora de antígeno

APECED: Poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis y distrofia ectodérmica.

APECED: Síndrome autoinmune poliglandular I (APECED)

ARN: Ácido ribonucleico

AT: Ataxia telangiectasia

ATM: Ataxia telangiectasia mutated

BAFFR: Receptor para el factor activador de células B

BCG: Bacilo de Calmette-Guérin

BCMA: Antígeno de maduración de células B

BTK: Tirosin kinasa de Bruton

CARD9: proteína 9 que contiene el dominio de reclutamiento de caspasa

CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social

CD: Cluster of differentiation

CIN: Neutropenia idiopática

CM: Candidiasis mucocutánea

CMV: Citomegalovirus

CYBA: Cadena alfa del citocromo b

CYBB: Cadena beta del citocromo b

DAMPs: Patrones moleculares asociados a daño

DC1q: Déficit idiopático de C1q

DC3-C4: Déficit primario de complemento C3 y C4

DC3: Déficit primario de complemento C3

DC4: Déficit primario de complemento C4

Dcne: Déficit de complemento no especificado

DHR: Dihidrorodamina

EGC: Enfermedad granulomatosa crónica

ESID: Sociedad Europea de Inmunodeficiencias

EUA: Estados Unidos de América

Fc: Fragmento cristalino

gp91phox: glicoproteína oxidasa de 91 kDa

HIES: Síndrome de Hiper IgE

HLA: Antígeno Leucocitario Humano

ICL: Déficit idiopático de Linfocitos T CD4

ICOS: Coestimulador inducible de células T.

IDCV: Inmunodeficiencia común variable

IDP: Inmunodeficiencias Primarias

IFN $\gamma$ : Interferón gamma

Ig: Inmunoglobulina

IgA: Inmunoglobulina A

IgD: Inmunoglobulina D

IgE: Inmunoglobulina E

IgG: Inmunoglobulina G

IgGScD: Déficit de subclases de IgG

IgM: Inmunoglobulina M

IL: Interleucina

IUIS: International Union of Immunological Societies [Unión Internacional de Sociedades de Inmunología]

LASID: Latin American Society for Immunodeficiencies [Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias]

LES: Lupus eritematoso sistémico

LPS: Lipopolisacárido

LRBA: Lipopolysaccharide-responsive and beige-like anchor [no existe aún traducción al español]

LTreg: Linfocito T regulador

M1: vía clásica de activación macrofágica

M2: vía alternativa de activación macrofágica

MAC: Complejo de ataque a la membrana

MBL: Lectina de unión a manosa

MCH: Complejo Mayor de Histocompatibilidad

MRM: MRE11, RAD50, NBS1

MSMD: Susceptibilidad mendeliana a micobacterias

NBT: Nitroazul de tetrazolio

NFC: Factor citosólico de neutrófilos

NK: Natural Killer

p40phox: proteína oxidasa de 40 kDa

p47phox: proteína oxidasa de 47 kDa

p67phox: proteína oxidasa de 67 kDa

PAMPs: Patrones moleculares asociados a patógenos

PCR: Proteína C reactiva

PMN: Polimorfonucleares

PPSV23: Vacuna polisacárida de neumococo 23 valente

PRR: Receptor de reconocimiento de patrón

S. Job: Síndrome de Job

SAMR: Staphylococcus aureus resistente a meticilina

SAMS: Staphylococcus aureus sensible a meticilina

SigAD: Déficit selectivo de IgA

SigMD: Déficit selectivo de IgM

SPAD: Déficit de anticuerpos contra polisacáridos

STAT: Transductor de señal y activador de transcripción

SVH: Susceptibilidad a virus herpes

TACI: activador de transmembrana e interactor del ligando de ciclofilina calcio modulada

TCR: Receptor de células T

Th: T helper

TMP-SMX: Trimetoprim sulfametoxazol

TNF: Factor de necrosis tumoral

VES: Velocidad de eritrosedimentación

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

XLA: Agammaglobulinemia ligada al X

# **CAPÍTULO I**



## CAPÍTULO I

### INTRODUCCIÓN

#### 1.1 Antecedentes

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son desórdenes poco frecuentes de la inmunidad innata y adaptativa, cuyas manifestaciones se presentan por lo general en etapas tempranas de la vida, aunque algunos defectos se evidencian más tardíamente, incluso en la edad adulta. Se han descrito más de 150 defectos genéticos causantes de inmunodeficiencia y más de 200 entidades clínicas. Las inmunodeficiencias se caracterizan por una marcada susceptibilidad a infecciones, autoinmunidad, autoinflamación, disregulación, linfoproliferación y malignidades; aunque la presentación más común descrita son las infecciones frecuentes (1).

Las deficiencias de la inmunidad innata incluyen déficit en los factores de complemento y anomalías en los neutrófilos, en tanto que las deficiencias de la inmunidad adquirida o adaptativa engloban los déficits de anticuerpos, las deficiencias celulares y las deficiencias combinadas (humorales y celulares). También confieren inmunodeficiencia los desórdenes autoinflamatorios, los síndromes de inmunodisregulación y algunos otros síndromes bien definidos (Chédiak-Higashi, DiGeorge, Wiskott-Aldrich, etc) (2).

Las inmunodeficiencias primarias de los niños y los adultos son diferentes. Entre las inmunodeficiencias primarias más comúnmente diagnosticadas en la etapa adulta se encuentran el déficit de IgA, la inmunodeficiencia común variable, el déficit de subclases de IgG, enfermedad granulomatosa crónica, el síndrome de Hiper-IgE (síndrome de Job, HIES), las deficiencias de complemento, los síndromes hemofagocíticos, el déficit primario de linfocitos T CD4<sup>+</sup> y las neutropenias primarias (3).

En Costa Rica no existe todavía ningún registro de inmunodeficiencias primarias en adultos, por lo cual se desconoce la incidencia nacional de estas enfermedades en pacientes

mayores de 18 años. De igual manera, dado que los registros de estas patologías en adultos, tanto en Latinoamérica como en otras regiones del mundo no son sistemáticos, se considera que sus frecuencias son mayores que las reportadas (4).

En la actualidad existen en el país oficialmente dos clínicas especializadas en el manejo de inmunodeficiencias primarias de adultos, que se encuentran adscritas a los respectivos servicios de medicina interna de los hospitales nacionales. La coordinación de dichas clínicas corresponde a médicos asistentes especialistas en medicina interna e inmunología clínica. El objetivo general de estas dependencias consiste en evaluar integralmente al usuario portador de algún déficit inmunológico primario en busca de la certeza diagnóstica y del tratamiento específico adecuado, con el fin de restablecer y mantener la salud del paciente, evitar complicaciones a largo plazo y disminuir la mortalidad. Los especialistas involucrados en la atención de las inmunodeficiencias primarias definen las pautas a seguir en relación con cada paciente que se valore, para el tratamiento y seguimiento de su enfermedad en el momento de la cita programada o la derivación a otros centros de salud para su control subsecuente. En los casos que así lo ameriten, la consulta de las clínicas de inmunodeficiencias primarias aumenta su complejidad al incluir procedimientos específicos diagnósticos o terapéuticos y tratamientos farmacológicos especiales, como en el caso de administración de terapias de origen biológico.

## **1.2 Pregunta de Investigación**

¿Cuáles son las inmunodeficiencias primarias y cómo se presentan los pacientes adultos con diagnóstico de defectos inmunes primarios e idiopáticos atendidos en las clínicas de inmunodeficiencias primarias de los Hospitales México y Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el período comprendido entre noviembre del 2017 y mayo del 2018?

### **1.3 Objetivos**

#### **1.3.1 Objetivo General**

Caracterizar los pacientes adultos con diagnóstico de defectos inmunes primarios e idiopáticos atendidos en las clínicas de inmunodeficiencias primarias de los Hospitales México y Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el período en estudio.

#### **1.3.2 Objetivos Específicos**

- Caracterizar a los pacientes inmunodeficientes mediante variables sociodemográficas y de salud.
- Establecer concordancias entre las manifestaciones clínicas del grupo de pacientes en estudio con las descritas en la literatura según las diferentes patologías.
- Registrar las complicaciones orgánicas secundarias al estado de inmunodeficiencia primaria o idiopática.
- Realizar una descripción de cada inmunodeficiencia primaria encontrada en los pacientes registrados en el estudio de acuerdo con la clasificación internacional de inmunodeficiencias primarias.
- Comparar las inmunodeficiencias primarias registradas en los dos centros asistenciales: Hospital México y Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.
- Reportar los agentes patógenos aislados causales de las manifestaciones infecciosas en los pacientes.

# **CAPÍTULO II**

## CAPÍTULO II

### MARCO TEÓRICO

#### 2.1 Historia de las inmunodeficiencias primarias

Desde hace más de sesenta años, se describe por primera vez las inmunodeficiencias primarias, como afecciones no adquiridas del sistema inmune innato o bien del sistema inmune adaptativo, celular o humoral. Es más que conocido la predisposición que asumen los pacientes con inmunodeficiencias primarias a enfermedades infecciosas, en algunos casos severas y recurrentes. Sin embargo, también se ha descrito el riesgo de los pacientes con inmunodéficit primario de desencadenar enfermedades autoinmunes, alérgicas y neoplásicas (5). Recientemente se describió además a la ausencia de control de respuesta inmune como otra manifestación de inmunodeficiencia primaria: la disregulación.

Previo a la Segunda Guerra Mundial, cuando aventajaba la mortalidad secundaria a infecciones, escasez de antimicrobianos, malnutrición, y ausencia de herramientas diagnósticas para distintas enfermedades; definitivamente no era el tiempo correcto para introducir el término de inmunodeficiencias primarias (6). Sin embargo, ya existían pequeños reportes de síndromes clínicos característicos, que años más tarde corresponderían a inmunodeficiencias primarias. En 1922, W. Shultz describió varios pacientes adultos con lesiones de la faringe, las cuales las describió como lesiones gangrenosas en el contexto de neutropenia (6). Posteriormente, en 1926 se describieron algunos pacientes con telangiectasias oculares que resultaron ser pacientes con ataxia telangiectasia (6). En 1937 Alfred Wiskott describió a dos niños varones con trombocitopenia congénita, plaquetas pequeñas, diarrea sanguinolenta y otitis media recurrente en Múnich, Alemania. Diez años después, en 1947, en los Estados Unidos, Aldrich describe el patrón ligado al X de esta enfermedad; sin embargo, no es hasta 1968, cuando se reconoce como tal esta inmunodeficiencia; y se le asigna el nombre de Síndrome de Wiskott Aldrich en honor a los primeros descriptores de la misma (6) (7).

A finales de 1960, el grupo de Henry Kempe en Denver, describió, por primera vez un grupo de niños que desarrollaban viruela activa posterior a la vacunación. Al estudiarlos, documentaron que los pacientes tenían agammaglobulinemia y linfopenia; posteriormente descubrieron que la enfermedad que sufrían estos pacientes era inmunodeficiencia combinada grave (SCID) (6).

Reconocer a las inmunodeficiencias primarias como tal; ha costado años de esfuerzo a través de la historia de la medicina. Se requirió primeramente el control universal de las infecciones, el desarrollo de la inmunización infantil en paralelo con el adecuado control nutricional, la disponibilidad de nuevos antimicrobianos, la construcción de modernos hospitales con aislamiento y manejo estricto de la higiene nosocomial; fueron todos ellos cambios que tuvieron que acontecer para poder aceptar la introducción del término de una nueva patología, como es el caso de la inmunodeficiencia primaria (6).

Hasta 1993 era muy escaso el conocimiento respecto a la etiología genética de las inmunodeficiencias; no obstante, es hasta después de tal año, que ocurre un avance impresionante de los estudios moleculares y genéticos que permiten identificar nuevos defectos en uno o más componentes del sistema inmune, causantes de inmunodeficiencias primaria (8).

Con respecto al descubrimiento y desarrollo paulatino del tratamiento en las inmunodeficiencias primarias, indiscutiblemente, el hallazgo de la agammaglobulinemia ligada al X, marca el inicio del tratamiento elemental de las inmunodeficiencias humorales; considerando que al descubrir esta inmunodeficiencia, se utiliza por primera vez en la historia la inmunidad pasiva como tratamiento sustitutivo a la ausencia de anticuerpos mediante la administración de fracción II de Cohn (6).

La historia se remonta a 1952, en el Hospital Walter Reed Army, en Estados Unidos de América (EEUU); cuando el médico pediatra coronel Ogden Bruton, tenía una hipótesis respecto a un paciente que presentaba neumonías recurrentes, que requerían hospitalización. Su hipótesis consistía en que tal paciente, debía tener altos títulos de anticuerpos debido a las infecciones respiratorias constantes (6).

En aquella fecha, el hospital había adquirido un nuevo equipo, que cuantificaba las proteínas del plasma, representándola en distintas fracciones mediante la metodología Cohn; por consiguiente, las distintas fracciones proteínicas del plasma fueron nombradas fracciones de Cohn. Particularmente, el Dr. Bruton observó que al aplicarle la metodología de Cohn al paciente antes mencionado, la fracción II, se encontraba absolutamente plana, lo cual traducía ausencia de inmunoglobulinas. Con base en este descubrimiento, es que el Dr. Bruton inicia la administración de fracción II de Cohn (inmunoglobulinas) con el fin de sustituir al paciente agammaglobulinémico. Inicialmente la administración era vía intramuscular, sin embargo, generaba múltiples complicaciones y necrosis extensas de tejido (6); por tal razón, en la actualidad, la administración es exclusivamente intravenosa o subcutánea. El nombre de la agammaglobulinemia ligada al X o enfermedad de Bruton, hace honor a su descubridor; el doctor coronel Ogden Bruton.

Los métodos actuales mediante los cuales se enseña y se aplica la inmunología, son un legado de un grupo de pioneros investigadores que desarrollaron hipótesis y proporcionaron pruebas diagnósticas para el estudio de los trastornos del sistema inmune. Actualmente aún existen áreas que se encuentran bajo investigación continua dada la complejidad del sistema inmune. Muchos pacientes con inmunodeficiencias tuvieron que sufrir con enfermedades sin diagnóstico, sin tratamiento y con alta mortalidad a consecuencia de enfermedades infecciosas; convirtiendo a las primeras inmunodeficiencias primarias descritas como los grandes experimentos de la inmunología clínica (6). Sin embargo, a través de los años este escenario ha cambiado de manera paulatina mediante la creación de innovadoras técnicas de secuenciación de nueva generación, secuenciación

de exoma y genoma completo, lo cual ha permitido un acelerado desarrollo de la inmunología (68).

## **2.2 Generalidades del Sistema Inmunológico**

### **2.2.1 Definición de Inmunología e Inmunidad**

La inmunología es la rama de la medicina que estudia las respuestas inmunes en la salud y en la enfermedad (10). El término inmunidad proviene de la palabra latina *immunitas*, la cual hace referencia a la condición diplomática de protección que poseían los senadores romanos frente a los procesos legales, mientras permanecían en el ejercicio de su cargo político (10).

El sistema inmune es un sistema particularmente complejo en el cuerpo humano, con múltiples funciones específicas que al fracasar generan una inmunopatología tan compleja como la fisiología inmune.

El sistema inmune está compuesto por una colección vasta de células y sustancias proteínicas, cuya función principal es la protección de los tejidos que poseen contacto directo con el medio externo, a mencionar: tracto respiratorio, tracto digestivo, tracto genitourinario (9). Tal protección consiste en generar barreras de defensa contra antígenos externos infecciosos bacterianos, virales, fúngicos, parasitarios, así como contra toxinas extrañas y potencialmente peligrosas para el cuerpo humano. Además el sistema inmune reconoce antígenos anormales como es el caso de antígenos tumorales; por consiguiente, es transcendental la vigilancia de un sistema inmune competente contra el desarrollo de neoplasias.

La función cardinal del sistema inmunológico es la defensa contra microbios infecciosos; sin embargo, incluso las sustancias extrañas no infecciosas pueden provocar respuestas inmunes, desencadenando síndromes inflamatorios, alérgicos e incluso respuesta inmune aún contra auto antígenos, sin importar las consecuencias patológicas que podrían



desarrollarse, a este mecanismo se le titula autoinmunidad (10) (11). Sin embargo, los microorganismos infecciosos pueden también precipitar el desarrollo de autoinmunidad a través de la producción de antígenos peptídicos que son similares a antígenos propios y mostrar reactividad cruzada con ellos. Tales reacciones cruzadas entre antígenos microbianos y propios se denominan mimetismo molecular (13).

La respuesta inmune es una reacción a los componentes de los microbios: las macromoléculas, las proteínas, los polisacáridos, y los pequeños productos químicos que se reconocen como extraños.

La inmunología en su forma moderna es una ciencia experimental, en donde las explicaciones de los fenómenos inmunológicos se basan en observaciones experimentales y las conclusiones extraídas de ellos (10). Desde la década de 1960 ha ocurrido una notable transformación en nuestra comprensión del sistema inmunológico y sus funciones. Los avances en las técnicas de cultivo celular (incluida la producción de anticuerpos monoclonales), la inmunoquímica, la metodología del ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante, entre otros, han cambiado la inmunología de una ciencia clásicamente descriptiva a una ciencia que logra explicar distintos fenómenos inmunitarios en términos estructurales y bioquímicos (10).

El sistema inmune humano ha sido tradicionalmente dividido en dos ramas para su estudio y comprensión: la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa.

### **2.2.2 Función inmune innata**

La apreciación de la inmunidad innata se remonta al año 1908, cuando gracias a los esfuerzos ganadores del Premio Nobel del doctor Ilya Mechnikov en conjunto con el doctor Paul Ehrlich, quienes describieron por primera vez la función inmune fagocítica. Desde la última década, el estudio de la inmunidad innata ha sido eclipsado por los dramáticos descubrimientos en el campo de la inmunología molecular (12).

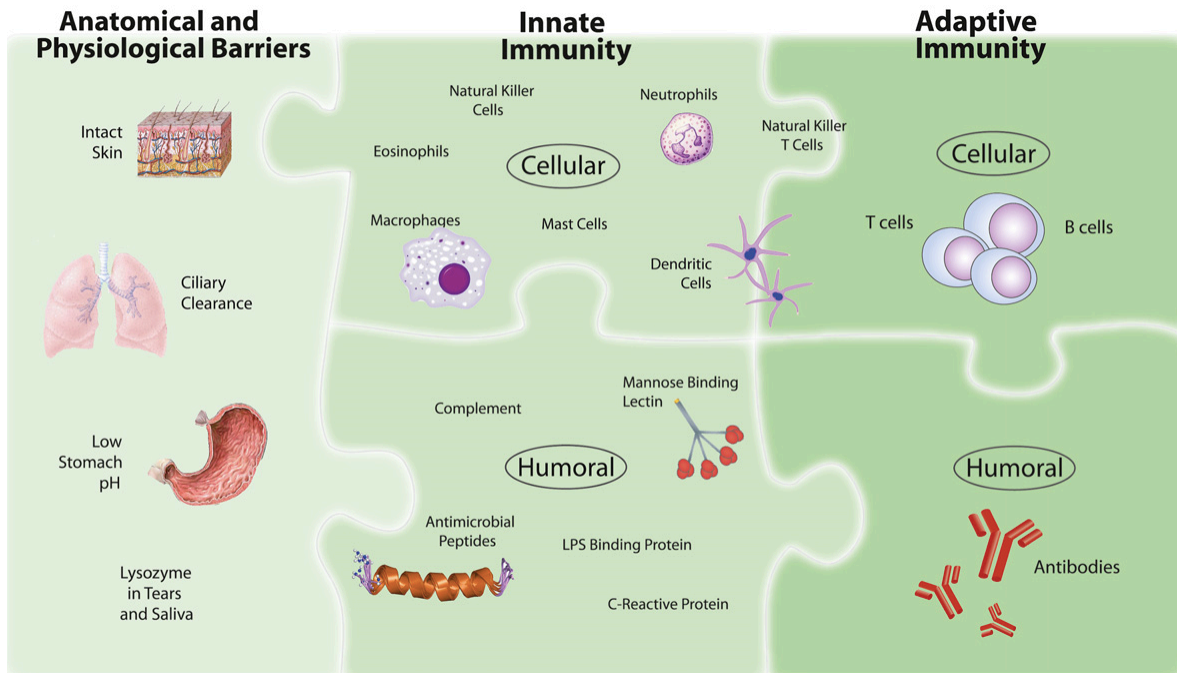
La inmunidad innata es considerada como la primera línea de defensa del ser humano. Se encuentra presente desde el nacimiento y a diferencia de la inmunidad adaptativa, no requiere atravesar un proceso de maduración tan específico. Se puede plantear la función inmune innata en cuatro tipos de barreras defensivas: barreras anatómicas (piel, mucosas, membranas), barreras fisiológicas (temperatura, pH bajo y mediadores químicos), barreras endocíticas (fagocitos) y barreras inflamatorias (sistema del complemento) (9).

La inmunidad innata es también llamada inmunidad natural o nativa. Consiste en mecanismos de defensa celulares y bioquímicos que están implementados incluso antes de la infección y están preparados para responder rápidamente a las infecciones. Estos mecanismos reaccionan a los microbios y a los productos de las células lesionadas, y responden esencialmente de la misma manera a infecciones repetidas, asumiendo especificidad relativa con ausencia de memoria ante los patógenos infecciosos, a diferencia del sistema inmune adaptativo (10).

Los componentes principales de la inmunidad innata son las barreras físicas y químicas, como los epitelios y los productos químicos antimicrobianos producidos en las superficies epiteliales, células fagocíticas (neutrófilos, macrófagos), mastocitos, basófilos, eosinófilos, células dendríticas, células asesinas naturales o natural killer (NK), proteínas de la sangre, incluidos los miembros del sistema del complemento y otros mediadores de la inflamación, así como las proteínas llamadas citoquinas que regulan y coordinan muchas de las actividades de las células de la inmunidad innata (10).

Aunque la inmunidad innata es crítica para la defensa del huésped contra desafíos infecciosos, el sistema inmune innato está emergiendo como regulador crítico en la enfermedad inflamatoria humana. De hecho, se han implicado las respuestas inmunitarias innatas en el desarrollo de asma y atopia; así como también en una variedad de trastornos

autoinmunes, incluyendo diabetes mellitus tipo 1, enfermedad inflamatoria intestinal y lupus eritematoso sistémico (LES) (12).



**Figura 1. Componentes principales del sistema inmunológico.** Se muestran barreras anatómicas y fisiológicas, inmunidad innata e inmunidad adaptativa. Algunos elementos se encuentran limítrofe pues desempeñan funciones tanto innatas como adaptativas, por ejemplo, células NK y dendríticas. Modificado de: (12).

El sistema inmune innato posee en sus distintas células receptores para la respuesta inmediata. En contraste con la inmunidad adaptativa, las respuestas inmunes innatas no requieren eventos de recombinación genética o una fase de maduración para mediar su función. A diferencia del repertorio masivo y aleatorio de receptores de antígenos expresado por los linfocitos T y B del sistema inmune adaptativo, la inmunidad innata se basa en un número limitado de estructuras que funcionan como receptores para el reconocimiento de antígenos microbianos específicos, llamadas receptores de reconocimiento de patrón (PRR) (9), los cuales permiten a un rango limitado de células inmunes innatas detectar y responder rápidamente a una amplia gama de patógenos que compartan estructuras conocidas como patrones moleculares asociados a patógenos

(PAMPs). Ejemplos de estos patrones incluyen componentes de la pared celular bacteriana como los lipopolisacáridos (LPS), el ácido ribonucleico de doble cadena (ARN) producido durante la infección viral y el beta glucano de las estructuras fúngicas (12).

El sistema inmunitario innato no recuerda los encuentros anteriores con microbios; después de cada encuentro con los patógenos microbianos, se restablece a su punto de partida. Es decir, como se menciona anteriormente, la memoria no es una característica fundamental de la respuesta inmunitaria adaptativa (13).

Existe evidencia emergente de que algunas células de la inmunidad innata (como los macrófagos y las células asesinas naturales) sufren alteración por los encuentros con microbios, de modo que responden mejor en los encuentros repetidos. Pero no está claro si este proceso resulta en una mejor protección contra infecciones recurrentes (13).

El sistema inmunitario innato también reconoce moléculas que se liberan de las células hospedadoras dañadas o necróticas. Estas moléculas se denominan patrones moleculares asociados a daño (DAMPs). Las respuestas inmunes innatas generadas a los DAMPs sirven para eliminar las células dañadas e iniciar el proceso de reparación de tejidos. Por lo tanto, las respuestas innatas ocurren incluso después de una lesión estéril, como en el infarto agudo al miocardio, por ejemplo (13).

Se estima que hay alrededor de cien tipos de PRR que son capaces de reconocer aproximadamente mil PAMPs y DAMPs. En sorprendente contraste, solo hay dos tipos de receptores específicos en el sistema inmunitario adaptativo (inmunoglobulina [Ig] y receptores de células T [TCR]), pero debido a su diversidad, son capaces de reconocer millones de antígenos diferentes (13).

Además de sus propiedades fagocíticas, los neutrófilos contienen gránulos y vías enzimáticas que ayudan a la eliminación de microbios patógenos. A diferencia de los neutrófilos (que son células de vida corta), los macrófagos son de larga vida. En el caso de

estos últimos, no solo poseen función fagocítica, sino también juegan un papel protagónico en la presentación antigénica a los linfocitos T (12).

Las células dendríticas también fagocitan y funcionan como células presentadoras de antígeno por excelencia (APC). Son las encargadas debido a tal función, del despertar de la inmunidad adaptativa celular; por tal razón, es que se considera que se encuentran en el límite entre la inmunidad innata y la adaptativa.

Los mastocitos y basófilos comparten características entre sí, y ambos son instrumentos en el inicio de respuestas inflamatorias agudas, tales como los procesos de alergia y asma. Ambos son los primeros productores de citoquinas en la respuesta a la infección o lesión. Son exquisitos productores de histamina, prostaglandinas, IL 1 (interleucina 1), factor de necrosis tumoral (TNF) (13). Tales citoquinas son liberadas gracias a la acción de la inmunoglobulina E (IgE) que actúa uniendo su región de fragmento cristalino (Fc) al receptor CD23 de los basófilos y mastocitos; otro ejemplo claro del entrelace del sistema inmune adaptativo con el sistema inmune innato. A diferencia de los mastocitos que habitan particularmente en el tejido conectivo circundante a los vasos sanguíneos y en las mucosas, los basófilos residen en la circulación.

Los eosinófilos son granulocitos que poseen propiedades fagocíticas y juegan un papel importante en la destrucción de parásitos que a menudo son demasiado grandes para ser fagocitados. Junto con los mastocitos y los basófilos, también controlan los mecanismos asociados a la alergia y asma (9).

Los tres gránulos tóxicos principales de los eosinófilos son: proteína básica principal, proteína catiónica y neurotoxina; precisamente, tales gránulos son los que desatan el daño tisular en el síndrome hipereosinofílico (14).

Las células asesinas naturales (NK) son protagónicas en el rechazo de tumores y destrucción de células infectadas por virus. Tal destrucción se logra a través de la liberación de

perforinas y granzimas (proteínas que causan la lisis de las células diana) a partir de gránulos de células NK, con el fin de inducir apoptosis (9).

Las células NK también son una fuente importante de otra citoquina, el interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ), cuyo fin es lograr la activación del macrófago a través de la vía clásica (M1), y lograr así la degradación del patógeno fagocitado; además estimula al macrófago para la producción de IL 12 (interleucina 12) que a su vez estimula a la célula NK para la nueva producción de IFN- $\gamma$ . Este ciclo de la inmunidad innata es un pilar fisiológico en la respuesta contra infecciones virales (13).

El sistema del complemento, otro componente básico del sistema inmune innato, básicamente cumple con tres funciones elementales: opsonización y fagocitosis, lisis celular e inflamación (13).

El complemento es una cascada bioquímica que funciona para identificar y opsonizar bacterias y otros patógenos. Mediante este proceso, torna los patógenos susceptibles a la fagocitosis. También se encarga de eliminar mediante lisis las células infectadas directamente.

La cascada del complemento puede activarse mediante tres vías:

- **La vía alternativa** inicia cuando las proteínas del complemento se activan en las superficies microbianas en ausencia de freno por parte de los microorganismos, porque las proteínas reguladoras del complemento no están presentes en ellos (pero están presentes en las células del hospedero). Esta vía logra su acción a través de la fracción proteica C3b, la cual se une al microbio y de esa manera genera la C3 convertasa de la vía alternativa (C3bBb) y posterior a ello, continúa la fragmentación proteínica hasta producir el complejo de ataque a la membrana (MAC) el cual favorece el paso de iones y de agua para lisar el microbio o la célula. La vía alternativa es un componente de la inmunidad innata (13).

- **La vía clásica** es activada por anticuerpos que se unen a microbios u otros antígenos, por lo tanto, es un componente del brazo humoral de la inmunidad adaptativa. La región Fc de los anticuerpos opsonizadores se liga a la proteína del complemento iniciadora de la cascada clásica, es decir, el complejo C1q<sub>r</sub>2s<sub>2</sub>, el cual escinde a dos proteínas: C4b y C2a; formando así la C3 convertasa de la vía clásica (C4b2a), para continuar después la fragmentación proteínica hasta constituir el complejo de ataque a la membrana (MAC) el cual producirá la misma acción que la mencionada en la vía alternativa (13).
- **La vía de la lectina** se activa cuando una proteína plasmática de unión a carbohidratos, la lectina de unión a manosa (MBL), se une a los residuos terminales de manosa en las glicoproteínas de la superficie de los microbios. Esta lectina activa las mismas proteínas de la vía clásica, pero debido a que es iniciada por un producto microbiano en ausencia de anticuerpo, es un componente de la inmunidad innata (13).

### 2.2.3 Función inmune adaptativa

El desarrollo de la inmunidad adaptativa es ayudado por las acciones del sistema inmune innato, dependen entre sí, para poder desarrollar su acción. Las respuestas inmunes adaptativas son la base para una efectiva inmunización contra enfermedades infecciosas. A diferencia del sistema inmune innato, el adaptativo sí tiene total especificidad y memoria contra cada microorganismo que alguna vez ha tenido contacto con el cuerpo humano. Es por tal razón, que conlleva tiempo en su plena maduración y diferenciación; en consecuencia, le fue otorgado el nombre de sistema inmune adaptativo, pues se adquiere con el tiempo, con nuevas exposiciones a antígenos, adaptándose cada vez más a las distintas especificidades que demanda el entorno a través de los años de vida de la persona.

Las dos ramas del sistema inmune adaptativo son la humoral y la celular. El sistema inmune humoral es aquel que es mediado por los linfocitos B y consecuentemente se encarga de la

producción de anticuerpos; por su parte, el sistema inmune celular, se encuentra mediado por los linfocitos T, tanto CD4<sup>+</sup> como CD8<sup>+</sup> y su función principal es la acción citotóxica a través del reconocimiento de antígenos mostrados en los complejos mayores de histocompatibilidad I y II (MHC) expresados en las células presentadoras de antígeno.

### **2.2.3.1 Función adaptativa celular**

Las células T derivan de células madre hematopoyéticas de la médula ósea y tras la migración, maduran en el timo. Estas células expresan una serie única de receptores de unión antigénica presentes en la membrana celular, conocidos como receptores de las células T (TCR). Cada célula T expresa un solo tipo de TCR y tiene la capacidad de proliferar rápidamente y diferenciarse si recibe las señales adecuadas, con el fin de reconocer un antígeno específico mostrado a través de los MHC de las APC (por excelencia: macrófagos, linfocitos B y células dendríticas) (9).

Como se mencionó anteriormente, las superficies de las APC expresan un grupo de proteínas conocido como el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Los MHC se clasifican en complejos de clase I (también denominado antígeno leucocitario humano [HLA] A, B y C) que se encuentran en todas las células nucleadas, o MHC clase II (también denominado HLA). A su vez, podría ser HLA DP, DQ y DR. Los MHC clase II se encuentran solo en las APC por excelencia, a mencionar: macrófagos, células dendríticas y las células B. El MHC de clase I presenta péptidos endógenos (intracelulares), mientras que las moléculas de clase II en las APC presentan péptidos exógenos (extracelulares). Ambas moléculas, ya sea de clase I o II presentan únicamente antígenos proteínicos o peptídicos, a los linfocitos T, y estos antígenos peptídicos serán reconocidos a través de los distintos TCR, específicos para cada antígeno (9) (10).

La región de hendidura de los MHC es el sitio en donde se presentan los antígenos peptídicos a las células T, en el caso de los MHC clase I, en la región de hendidura se unen



entre 8-9 aminoácidos, y en el caso de los MHC clase II, se unen entre 10-30 aminoácidos (13).

Los MHC incrementan la expresión en las APC entre tanto más detecten la circulación de células T a través del torrente sanguíneo o en los ganglios linfáticos. Al reconocer las células T a su antígeno específico para el cual está diseñado de previo, se inicia el proceso de expansión clonal y activación de la célula T, con el fin de que el linfocito T produzca citoquinas que medien el proceso inflamatorio y la destrucción del antígeno peptídico mostrado al TCR (13).

Durante el proceso de maduración y selección de las células T en el timo, se producen gran cantidad de células T que reconocen autoantígenos; estas células T son eliminadas mediante apoptosis, dado el riesgo que si sobreviven, pueden generar autoinmunidad; a este proceso fisiológico, se le denomina selección positiva, el cual ocurre en el timo. En caso de que alguno de estos linfocitos T autorreactivos logren escapar del proceso de selección tímica, se convertirán en un linaje celular especial, llamado células T reguladoras (LTreg) (13)(10).

Una vez haya ocurrido el proceso de presentación antigénica y el linfocito T reconozca a su antígeno mediante el TCR, se inicia la diferenciación linfocítica, ya sea a células T citotóxicas (células CD8<sup>+</sup>) o a células T helper (Th), también llamadas células CD4<sup>+</sup> (9).

Las células T citotóxicas CD8<sup>+</sup> son las encargadas de la destrucción de células infectadas por agentes extraños, como los virus y el cáncer. Reconocen a las células que expresan el MHC clase I, ya que, el CD8<sup>+</sup> actúa como correceptor en el MHC I, uniéndose al dominio tres de la cadena alfa; mientras que las células T CD4<sup>+</sup> reconocen a las células que expresan el MHC clase II, actuando el CD4 como correceptor al unirse a la cadena alfa 2 y beta 2 del MHC II (13).

Por su parte, las células T CD4<sup>+</sup> actúan un papel protagónico en el establecimiento de la respuesta inmune, maximizando la eficacia de la inmunidad adaptativa celular. No tienen actividad citotóxica ni fagocítica, y no puede eliminar de manera directa las células infectadas ni microbios patógenos, como lo realizan los linfocitos citotóxicos CD8<sup>+</sup>.

Los linfocitos Th se activan a través del reconocimiento del antígeno unido al MHC clase II. Una vez activados, los linfocitos Th liberan citoquinas que influyen la actividad de muchos tipos de células, incluyendo las APC que los activan. Diversos tipos de respuestas de células Th pueden ser inducidas por una APC, siendo Th1, Th2 y Th17 los más frecuentes. Reciben estos nombres, ya que, van en favor de las citoquinas que producen (9).

La respuesta Th1 se caracteriza por la producción de IFN- $\gamma$  que activa las funciones bactericidas de macrófagos, además de poseer un energético efecto en la respuesta contra virus. Asimismo, el IFN- $\gamma$  producido por los Th1 estimula a los linfocitos B con el fin de que éstos produzcan inmunoglobulina G (IgG), principalmente las subclases IgG1 e IgG3, debido a que estas subclases de IgG son las principales encargadas de la opsonización. Su principal función consiste en desencadenar la fagocitosis mediante el reconocimiento de la región Fc del anticuerpo a través de los receptores para el Fc presentes en los fagocitos. Una vez más, con lo mencionado anteriormente, se demuestra el entrelazamiento de los diferentes apartados del sistema inmune, en este caso, el sistema inmune adaptativo celular con el humoral (7) (13).

La respuesta Th2 se caracteriza por la liberación de citoquinas (IL-4, 5, 9, 10, 13, 22, 25, linfotóxina alfa) que están involucradas en el desarrollo de anticuerpos productores de IgE y ciertos tipos de IgG. A través de esta respuesta, distintas células de la inmunidad innata producen citoquinas que median las respuestas alérgicas y las respuestas inmunes contra parásitos.

Por su parte, la respuesta Th17 dirige su acción contra bacterias y hongos extracelulares. El reconocimiento de partículas de glucano de los hongos, de los peptidoglucanos y de los lipopéptidos de las bacterias por los receptores de la inmunidad innata, estimula la secreción de varias citoquinas, principalmente IL-1, IL-6 e IL-23; estas favorecen la diferenciación Th17 (13).

Es indispensable mencionar que es necesario una respuesta T íntegra para el adecuado funcionamiento de la inmunidad humoral, con el objetivo de alcanzar un apropiado cambio de isotipo de inmunoglobulina y así lograr obtener distintos tipos de anticuerpos con funciones distintas como se ampliará en el siguiente apartado.

#### **2.2.3.2 Función adaptativa humoral**

La inmunidad adaptativa humoral es ejercida por las células B y la producción de anticuerpos. Tales anticuerpos llamados inmunoglobulinas, se expresan en la superficie de las células B, que además de ejercer su función de anticuerpo, ejercen también función de receptores para distintos antígenos. A su vez, las inmunoglobulinas pueden encontrarse de manera libre en el torrente sanguíneo, siendo estas producidas por linfocitos B que se diferenciaron a células plasmáticas productoras de anticuerpos de larga vida (13).

Las células B surgen de las células madre hematopoyéticas en la médula ósea y tras la maduración abandonan la médula. Expresan un único receptor de unión a antígeno en su membrana. A diferencia de las células T, las células B pueden reconocer antígenos directamente, sin la necesidad de que participen APC, a través de los anticuerpos (inmunoglobulinas) expresados en su superficie celular (9).

Bajo ciertas circunstancias, las células B también pueden actuar como APC. Cuando son activadas por antígenos extraños, las células B inician un proceso de proliferación y diferenciación en células plasmáticas secretoras de anticuerpos o en células B de memoria.

Las células B de memoria, se describen como células sobrevivientes de infecciones pasadas. Estas células continúan expresando receptores de unión a antígeno y son llamadas a responder rápidamente durante los procesos infecciosos, produciendo anticuerpos y eliminación de un antígeno tras la reexposición, y con forme ostente más reexposiciones, mayor será la afinidad del linfocito o de la célula B de memoria por ese antígeno, a este proceso se le llama maduración por afinidad.

La producción de anticuerpos comienza cuando el receptor de unión al antígeno de las células B lo reconoce y se une a él. Las células T helper secretan citoquinas que ayudan a diferenciar y proliferar las células B, como, por ejemplo, la IL-6, la cual estimula a las células B, con el propósito de madurarlas en células plasmáticas secretoras de anticuerpos de larga vida (9).

Los cinco tipos principales de anticuerpos producidos por las células B: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. Los anticuerpos IgG se dividen en distintas subclases, las cuales son estructuralmente distintas con diferentes funciones, a mencionar: neutralización antigénica, opsonización, activación de mastocitos, activación del sistema del complemento.

#### **Cuadro 1. Funciones principales de las inmunoglobulinas (9).**

<b>Anticuerpo Ig</b>	<b>Función</b>
IgM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primera inmunoglobulina expresada durante el desarrollo de la célula B</li> <li>• Es un anticuerpo temprano en la respuesta primaria a infecciones.</li> <li>• Opsonización y fija complemento</li> </ul>
IgG	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunoglobulina principal durante la respuesta inmune secundaria</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Único anticuerpo capaz de cruzar la barrera placentaria</li> <li>• Neutraliza toxinas y virus</li> <li>• Oponización</li> <li>• Fija complemento</li> </ul>
IgD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Función no clara, parece estar involucrada en la homeostasis</li> </ul>
IgA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunoglobulina encargada de la respuesta inmune en mucosas</li> <li>• Neutraliza antígenos patógenos e impide la colonización de las células de las mucosas</li> </ul>
IgE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunoglobulina que media los procesos alérgicos</li> <li>• Determinante en la respuesta inmune contra parásitos</li> </ul>

### 2.3 Definición de inmunodeficiencias primarias

Las inmunodeficiencias primarias son defectos genéticos del sistema inmunológico, los cuales predisponen a un funcionamiento anormal de uno o más componentes de la inmunidad; en cualquiera de sus mecanismos normales fisiológicos, ya sea de la inmunidad innata o bien de la inmunidad adaptativa (15).

Las inmunodeficiencias primarias se expresan mediante fenotipos muy heterogéneos, generando manifestaciones clínicas muy amplias, así como una historia natural de la enfermedad muy diversa. Precisamente por ello, el diagnóstico clínico en múltiples se torna desafiante para el médico clínico, tanto en la población pediátrica como en los adultos. Su edad de presentación puede ser a cualquier edad; sin embargo, han sido descritas más frecuentemente en la edad pediátrica (9).

Los pacientes con inmunodéficit primario se caracterizan principalmente por la predisposición a una mayor frecuencia y severidad de enfermedades infecciosas; sin embargo, pueden también incluir condiciones que reflejan disregulación de la respuesta inmunológica, como enfermedades alérgicas, neoplasias, enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias (11).

Más de 250 desórdenes inmunitarios primarios han sido identificados genéticamente a la fecha y nuevos trastornos se continúan describiendo.

Con la excepción de la inmunodeficiencia humoral llamada déficit selectivo de IgA (SIgAD), se estima una prevalencia de las inmunodeficiencias primarias (IDP) en EEUU de aproximadamente 1 en 1200 nacidos vivo. El SIgAD es la IDP más común, afectando aproximadamente 1 en 300 a 1 en 500 personas (15).

Las IDP han sido identificadas y clasificadas a través del tiempo. La mayoría de estas enfermedades suelen presentarse y diagnosticarse en la infancia. Sin embargo, en conjunto, la mayoría de los pacientes con IDP son en realidad adultos. Algunos se diagnostican en la adultez, mientras que otros se diagnostican en la infancia y sobreviven hasta la edad adulta. En cualquier caso y como en cualquier enfermedad crónica, el manejo de un paciente con IDP puede diferir significativamente entre adultos y niños, lo que requiere un abordaje diagnóstico complejo, estrategias de seguimiento, y planteamientos terapéuticos diversos. La presentación de una IDP en un adulto puede ser compleja y multisistémica, es por tal razón, que requiere una sospecha temprana de la enfermedad y referencia oportuna al médico inmunólogo especialista en el abordaje de estas enfermedades (15).

#### **2.4 Epidemiología de las inmunodeficiencias primarias**

Los estudios realizados en la última década han corregido las subestimaciones sobre la prevalencia de las IDP en adultos. Estos estudios han demostrado que la carga de inmunodeficiencias primarias en adultos no es inferior que en los niños.

### **2.4.1 Datos Nacionales**

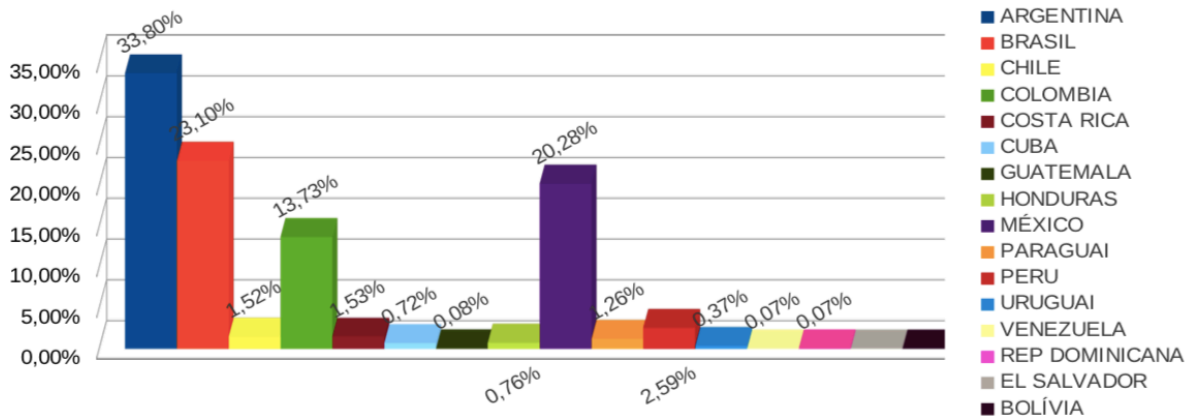
Lamentablemente en Costa Rica, no se cuenta con estudios epidemiológicos o bases de datos publicadas que hagan referencia a los pacientes adultos con inmunodeficiencias primarias. De igual manera no existen registros publicados a la fecha de pacientes adultos con inmunodeficiencias primarias a nivel de América Central.

### **2.4.2 Datos Latinoamericanos**

A nivel mundial existen distintas publicaciones de registros de pacientes con inmunodeficiencias primarias, los cuales provienen de zonas geográficas muy heterogéneas (56)(57)(58)(59).

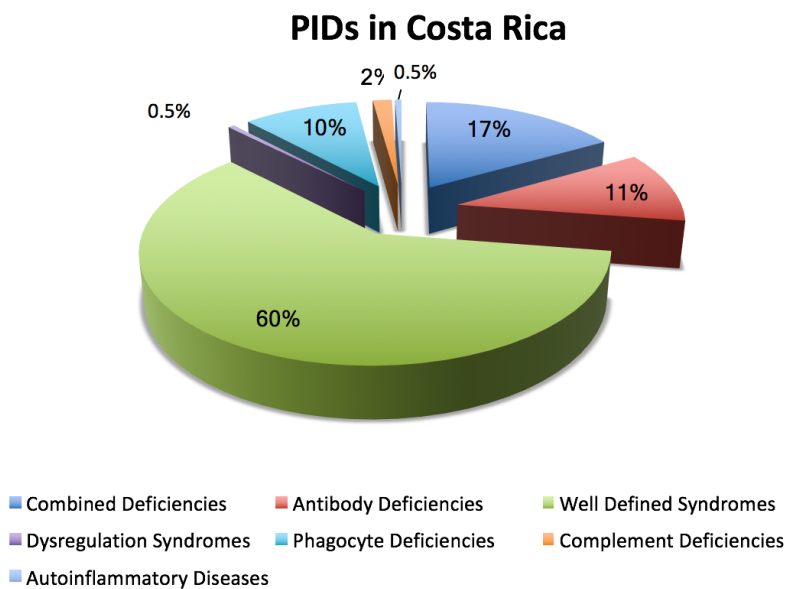
Ante la ausencia de registros de pacientes con IDP en la región latinoamericana, la Asociación Latinoamericana para Inmunodeficiencias (LASID), lanzó una propuesta en el año 2009, con el fin de que distintos países de América Latina realizaran vía “online” el registro de los pacientes con diagnósticos de IDP. Para abril del 2018 se realizó el último informe emitido por LASID de los registros de IDP, dando a conocer la cifra de 7633 casos registrados distribuidos en 128 centros hospitalarios correspondientes a un total de 16 países. Dentro de esta cohorte de 7633 casos se incluyen tanto pacientes adultos como pediátricos para un total de 105 IDP distintas. Los países participantes dentro de este sistema de registro hasta el momento son: Brasil, Argentina, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Guatemala, Honduras, México, Paraguay, Perú, Uruguay, Venezuela, República Dominicana, El Salvador y Bolivia (16).

Costa Rica tiene como único centro participante el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” con un reporte total de 117 pacientes (16).



**Figura 2. Total de casos de IDP registrados por país. Estadísticas de LASID abril 2018 (Gráfico en Portugués) Modificado de: (16).**

Basado en el registro de LASID (2013) la distribución de las inmunodeficiencias en Costa Rica según la clasificación internacional se ilustra en la figura N.3. Esto corresponde a la población pediátrica únicamente.



**Figura 3. Distribución de pacientes pediátricos con IDP en Costa Rica según clasificación. Estadísticas de LASID abril 2018 (16).**



## 2.5 Sospecha diagnóstica y manifestaciones clínicas de las inmunodeficiencias primarias

En el caso de los adultos, debe considerarse la existencia de un déficit inmunológico primario en presencia de infecciones recurrentes o persistentes de gravedad inusual o por organismos oportunistas, leucopenia, consanguinidad parental y anamnesis familiar positiva, por ejemplo, historia de muertes tempranas en infantes o de parientes con infecciones recurrentes o portadores conocidos de alguna inmunodeficiencia (17).

Sin embargo, antes de considerar el diagnóstico de una inmunodeficiencia primaria, siempre deben excluirse causas secundarias o extrínsecas de infecciones recurrentes, como las que se mencionan a continuación (15):

- Patologías que ocasionan brechas o interrupciones en barreras físicas: rinitis o sinusitis atópica, eczema atópico, desórdenes bulosos cutáneos, reflujo gastroesofágico, bronquiectasias congénitas, disfunción ciliar, fibrosis quística, uropatía obstructiva, defectos estructurales congénitos, secuelas traumáticas o quirúrgicas, fracturas de base de cráneo, etc.
- Inmunodeficiencias secundarias: infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), desnutrición, diabetes mellitus, nefropatía crónica, estados que inducen a pérdida proteica crónica con depleción secundaria de globulinas (síndrome nefrótico, enteropatías perdedoras de proteínas), hepatopatía crónica, drepanocitosis, enfermedades infiltrativas, desnutrición, enfermedades infecciosas crónicas, inmunosupresión farmacológica, malignidades.
- Esplenectomía o asplenia funcional o congénita.
- Factores ambientales: tabaquismo activo o pasivo (puede condicionar infecciones en vías respiratorias), higiene, exposición crónica a alérgenos.
- Presencia de cuerpos extraños, por ejemplo, catéteres de cualquier tipo, prótesis, etc.

Debe sospecharse la posibilidad de una inmunodeficiencia primaria en adultos en presencia de los siguientes antecedentes y hallazgos clínicos (11)(17):

- Historia de infecciones recurrentes o persistentes.
- Antecedente de más de un episodio neumónico en el pasado o de una o más infecciones graves en el pasado.
- Antecedente infecciones de curso inusualmente grave o rápidamente progresivo o fulminante.
- Infecciones que afectan múltiples sitios.
- Infecciones de vías respiratorias altas a repetición.
- Uso frecuente de antibióticos y respuesta subóptima al tratamiento.
- Ausencia de ganglios linfáticos, adenoides o tonsilas al examen físico.
- Abscesos recurrentes de piel, tejidos blandos y órganos profundos.
- Úlceras orales y genitales recurrentes.
- Eczema grave recurrente.
- Granulomas de etiología no infecciosa.
- Bronquiectasias idiopáticas.
- Linfopenia persistente.
- Neutropenia idiopática o disfunción neutrofílica.
- Hipereosinofilia idiopática.
- IgE mayor de 2000 IU/mL.
- Antecedente de enfermedades autoinmunes o alérgicas.
- Otras manifestaciones acompañantes: fascies o fenotipos característicos, anomalías esqueléticas, síntomas neurológicos, hipoacusia.
- Historia familiar de consanguinidad parental, muertes infantiles tempranas o inmunodeficiencias.

La clave para detectar una inmunodeficiencia primaria es considerar la posibilidad diagnóstica mediante el reconocimiento de patrones clínicos clásicos, dado que muchos defectos inmunológicos específicos están asociados con patrones únicos de infección, los cuales se concatenan seguidamente (11)(17) :

- Infecciones sinopulmonares recurrentes.
- Enfermedad diarreica crónica.
- Infecciones invasivas, tales como encefalitis, meningitis, osteomielitis, abscesos de órganos profundos, bacteriemia, neumonías complicadas, neumatoceles.
- Abscesos o fístulas recurrentes cutáneas o de tejidos blandos.
- Infecciones generalizadas o persistentes por poliomavirus (verrugas vulgares, molusco contagioso).
- Infecciones por agentes oportunistas, como *Pneumocystis jiroveci*, *Cryptococcus* sp., *Cryptosporidium* sp., micobacterias atípicas, varicela diseminada, herpes zoster recurrente, etc.
- Infecciones por microorganismos inusuales (por ejemplo, *Burkholderia* sp.)
- Infecciones recurrentes por bacterias encapsuladas, tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*.
- Infecciones por bacterias catalasa positiva, tales como *Staphylococcus* sp.
- Candidiasis mucocutánea crónica
- Infecciones micóticas sistémicas, como candidemia, aspergilosis invasiva, etc.
- Complicaciones serias posteriores a la aplicación de vacunas vivas (sarampión, rubéola y paperas, varicela, herpes zóster, etc).
- Trastornos autoinmunes múltiples y refractarios al tratamiento convencional.
- Presencia de neoplasias recurrentes.
- Enfermedad atópica severa y/o de difícil manejo.

Existe un algoritmo de sospecha diagnóstica para inmunodeficiencias primarias, titulado “The Jeffrey Modell Foundation”, traducido al español “Modelo de Jeffrey” (15). Este modelo pauta 10 signos de alarma que podrían presentar los pacientes con IDP con el fin de despertar la sospecha diagnóstica en los profesionales de la salud. Se cuenta con un modelo para la población pediátrica y adulta.

Los signos de alarma en los adultos son:

- 2 o más otitis de novo en un año.
- 2 o más sinusitis en un año en la ausencia de alergia.
- Un episodio de neumonía por año por más de un año.
- Diarrea crónica con pérdida de peso.
- Infecciones virales recurrentes (cuadros gripales, herpes, condilomas, verrugas).
- Requerimiento de antibiótico endovenoso para el tratamiento de infecciones.
- Abscesos cutáneos o de órganos internos recurrentes.
- Candidiasis oral persistente o infección fúngica de la piel o en otro sitio anatómico.
- Infecciones con bacterias normalmente inofensivas similares a la tuberculosis.
- Historia familiar de inmunodeficiencia primaria.

## **2.6 Exámenes iniciales de paciente con inmunodeficiencia primaria**

La valoración básica de todo paciente adulto en el que se sospeche una inmunodeficiencia primaria debe incluir (18):

- Hemograma completo
- Laboratorios generales completos: pruebas de función renal y hepática, proteínas totales y fraccionadas, pruebas de coagulación, glicemia, examen general de orina con sedimento urinario, velocidad de eritrosedimentación, proteína C reactiva.
- Radiografía torácica y de senos paranasales
- ELISA por VIH
- Serologías virales, PCR viral, VDRL, cultivos sanguíneos, urinarios, de esputo, etc.
- En caso de linfopenia idiopática se debe efectuar una cuantificación citométrica de linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>, y descartar infección por virus linfotrópico humano I y II.
- Medición cuantitativa de los niveles de inmunoglobulinas en caso de sospecha de hipogammaglobulinemia.

Una vez que se establezca la posibilidad diagnóstica de inmunodeficiencia primaria con base en los criterios previamente anotados, se debe solicitar prontamente la evaluación del

paciente por parte de un médico especialista en inmunología clínica. Dependiendo del tipo de inmunodeficiencia que se sospeche y de las posibilidades diagnósticas del centro hospitalario, se debe proceder a la realización de un estatus inmunológico, el cual puede incluir según el caso (18)(19):

- Análisis de subpoblaciones de linfocitos mediante citometría de flujo.
- Medición de factores de complemento (C1q, C3, C4).
- Evaluación de funcionalidad de complemento por medio de ensayo CH50 y AH50 para las vías clásica y alternativa del complemento, respectivamente.
- Determinación de subclases de inmunoglobulina G.
- Títulos de isohemaglutininas contra grupos sanguíneos.
- Anticuerpos inducidos por antígenos vacunales como toxoide tetánico y diftérico y polisacáridos de neumococo y *Haemophilus* para evaluar función linfocitaria B.
- Reto inmunológico mediante vacunación.
- Test de proliferación linfocitaria (con mitógenos o antígenos).
- Capacidad de respuesta inmune celular retardada (test cutáneo de hipersensibilidad retardada mediante aplicación de tuberculina, por ejemplo).
- Citometría de flujo para cuantificar células B, T y NK.
- Citometría de flujo para evaluar explosión respiratoria fagocítica mediante test de dihidrorodamina o en algunos centros test con nitro-azul de tetrazolio (NBT).

## **2.7 Clasificación de las inmunodeficiencias primarias**

Las deficiencias inmunitarias se pueden describir como primarias o secundarias. Las inmunodeficiencias primarias son causadas por una disfunción inherente del sistema inmune y son principalmente de causa genética, las inmunodeficiencias secundarias son consecuencia de otras causas subyacentes (20).

Se han sugerido varias clasificaciones para las inmunodeficiencias primarias. En el 2014 la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS, por sus siglas en inglés) estratificó

las IDP en 9 categorías según el tipo de defecto inmune (20). Las 9 categorías generales estratificadas por la IUIS en el 2014 fueron (2)(20):

- Inmunodeficiencias humorales o deficiencias predominantemente de anticuerpos.
- Inmunodeficiencias de células T o inmunodeficiencias combinadas.
- Inmunodeficiencias combinadas con asociación a características sindrómicas.
- Defectos del complemento.
- Defectos fagocíticos.
- Defectos de la inmunidad innata.
- Enfermedades de disregulación inmune.
- Trastornos autoinflamatorios.
- Fenocopias de IDP

En el año 2017 la IUIS publica una actualización de la clasificación de las IDP. Continúa manteniendo las 9 categorías según el defecto inmune; sin embargo, a diferencia de la publicación del 2014, proponen un algoritmo de abordaje de cada categoría con el fin de facilitar al clínico la orientación diagnóstica según las características fenotípicas de cada caso, tanto manifestaciones clínicas como estudios especializados de laboratorio, incluyendo también las alteraciones genéticas para cada inmunodeficiencia primaria. Los distintos algoritmos fenotípicos propuestos por la IUIS 2017 auxilian al inmunólogo clínico a entretelar los conocimientos moleculares inmunológicos de las inmunodeficiencias primarias, con la clínica, al pie de la cama del paciente.

La clasificación fenotípica IUIS 2017 revela 330 trastornos de alteraciones inmunológicas primarias con 320 alteraciones genéticas que explican las distintas etiologías de éstos (21). A pesar de que a través del tiempo se ha considerado a las inmunodeficiencias primarias como enfermedades raras; con cada actualización de las distintas sociedades mundiales de inmunodeficiencias primarias; se descubre que en realidad estos trastornos son más frecuentes de lo que generalmente se ha creído. Desde luego, los avances científicos en

métodos diagnósticos y secuenciación de genes permiten cada vez más el diagnóstico de mecanismos de inmunodeficiencia primaria no conocidos de previo.

Las inmunodeficiencias primarias más frecuentes en todos los grupos de edad son los defectos humorales de la inmunidad adaptativa que afectan la producción, secreción y función de los anticuerpos. Las hipogammaglobulinemias y las agammaglobulinemias constituyen alrededor de mitad de los casos de inmunodeficiencia primaria a nivel mundial (15).

En el adulto, el déficit de inmunoglobulina A representa la inmunodeficiencia primaria más frecuente, seguida de la inmunodeficiencia común variable (hipogammaglobulinemia adquirida del adulto o disgammaglobulinemia). Continúa en orden de frecuencia el déficit aislado de subclases de IgG (22)(23).

Los defectos en la vía de complemento son así mismo frecuentes (11)(24).

Las deficiencias de componentes humorales de la inmunidad predisponen a infecciones bacterianas recurrentes de vías respiratorias altas y bajas, desórdenes autoinmunitarios como citopenias autoinmunes y lupus eritematoso sistémico; también predisponen a neoplasias predominantemente linfáticas (1)(25)(26)(27)(28)(29).

En el presente estudio científico, tal como se expondrá en la sección de resultados, solo se encontraron 22 inmunodeficiencias primarias distintas, por lo cual se limitará la descripción en este marco teórico a tales diagnósticos.

### **2.7.1. Deficiencia fagocítica**

#### **2.7.1.1 Neutropenia idiopática (CIN)**

El término neutropenia se utiliza para definir una condición en la que el número de neutrófilos circulantes es menor a 1500 /  $\mu$ l. Las neutropenias se pueden clasificar según el

mecanismo de inducción. Es quizás más útil para los propósitos del diagnóstico diferencial, distinguir entre formas congénitas y adquiridas, estas últimas subdivididas según su patogenia o agente etiológico (30).

Independientemente de la causa, el resultado clínico de la neutropenia es un riesgo aumentado de la adquisición de infecciones, con frecuencia y gravedad que son directamente proporcionales al grado de neutropenia. Se considera neutropenia leve cuando el recuento de neutrófilos está entre 1000 y 1500 /  $\mu$ l, neutropenia moderada cuando el recuento es entre 500 y 1000 /  $\mu$ l, y grave cuando el recuento es menor a 500 /  $\mu$ l neutrófilos. Otros factores pueden influir en la severidad de las infecciones en un paciente neutropénico son la velocidad de inicio y la duración de la neutropenia, la condición funcional de la médula ósea, el recuento absoluto de monocitos circulantes y el estado funcional de los fagocitos (30). Cuando se analizan los neutrófilos totales del hemograma, hay que tener en cuenta que se cuenta solo un 5% de los neutrófilos totales del cuerpo. Existe una reserva medular importante de células que están a la espera y listas para salir a sangre periférica en el caso de una infección (88).

Las neutropenias mediadas por el sistema inmunitario denominadas neutropenias autoinmunes, son resultado del aumento de la destrucción periférica debido a la acción de anticuerpos dirigidos contra los antígenos de la membrana celular de los polimorfonucleares. El campo de las neutropenias inmunomediadas incluye varias condiciones tales como neutropenias aloinmunes (causadas por incompatibilidad materno-fetal o reacciones de transfusión) y formas autoinmunes verdaderas, las cuales pueden ser primarias (es decir, no asociadas con otras patologías) o secundarias (asociadas a otras enfermedades autoinmunes generalmente) (30).

En el caso de neutropenia como diagnóstico de inmunodeficiencia primaria, los mecanismos fisiopatológicos que la generan; son debidos a alteraciones genéticas varias que se traducen en un conteo disminuido de los neutrófilos, debido a trastornos para la producción o maduración de tal línea celular y en algunos casos asociado a compromiso de otras líneas



celulares como las plaquetas y linfocitos. A este tipo de neutropenias, se le considera como neutropenias congénitas, y forman parte del espectro de las inmunodeficiencias primarias con fallo en la fagocitosis (31). Dependiendo de la causa genética de la neutropenia, ha de destacarse, que algunas poseen el riesgo a transformación neoplásica hematológica maligna, como leucemias agudas o síndromes mielodisplásicos.

Según la clasificación de la IUIS 2017, la neutropenia congénita puede presentarse en el escenario fenotípico de dos maneras distintas: asociada a síndrome o no asociada a síndrome, ambas en el contexto de ausencia de anticuerpos anti polimorfonucleares.

La neutropenia central congénita conlleva un riesgo mucho mayor de bacterias e infecciones fúngicas que la neutropenia periférica. En la neutropenia central el riesgo de infección es bajo con recuentos por encima de 1000 /  $\mu$ l, aumenta moderadamente entre 1000 y 200/  $\mu$ l y es muy alto por debajo de 200/  $\mu$ l. El riesgo de infección también depende de la duración de la neutropenia, con el riesgo de infecciones fúngicas que aumentan después de varias semanas (31).

Los sitios preferenciales de infección son altamente variables. Los más frecuentes son la piel y las mucosas, el tracto digestivo y las vías respiratorias altas y bajas. Los trastornos estomatológicos son casi siempre constantes después de los dos años en pacientes con neutropenia central, y se caracterizan por lesiones erosivas tipo aftas, gingivitis hemorrágica y dolorosa. La topografía es predominantemente en mucosa de las mejillas, paladar, labios y lengua (30)(31).

Las lesiones gastrointestinales difusas se encuentran presentes en ocasiones, lo que conduce a dolor abdominal y diarrea, algunas veces imitando a la enfermedad inflamatoria intestinal.

Debe destacarse que en los pacientes con neutropenias profundas los síntomas inflamatorios pueden estar ausentes, con inflamación local atípica e inespecífica, ausencia de pus y en algunos casos presentar lesiones con tendencia a la necrosis (31).

El tratamiento se basa en profilaxis antimicrobiana en los casos de alto riesgo de adquisición de enfermedades infecciosas, historia de un curso agresivo de alguna infección o bien, infecciones leves pero recurrentes. El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) es también un pilar en el tratamiento de esta enfermedad; y en casos refractarios o desde luego con transformación a leucemia o mielodisplasia, se debe considerar el trasplante de médula ósea (31).

### **2.7.1.2 Enfermedad granulomatosa crónica (EGC)**

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es una inmunodeficiencia primaria severa, causada por mutaciones en los genes que codifican subunidades del sistema NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) oxidasa, que consta de cinco subunidades, generando como resultado una incapacidad para producir el anión superóxido necesario para la destrucción normal de patógenos bacterianos y fúngicos. Además, este defecto predispone a complicaciones granulomatosas y enfermedades autoinmunes (89). Esta enfermedad tiene cinco variantes genéticas. Las mutaciones en el gen CYBB (cadena  $\beta$  del citocromo b) son las responsables de la forma ligada al X de la enfermedad. El gen CYBB codifica la gp91phox (glicoproteína oxidasa de 91 kDa), también llamado NOX2, el cual es el causante de dos tercios de los casos de EGC.

Las mutaciones en las 4 subunidades restantes del sistema NADPH, representan el tercio restante de casos de EGC, siendo su patrón de herencia autosómico recesivo. Tales mutaciones se encuentran en (32):

- CYBA (cadena  $\alpha$  del citocromo b), el cual codifica la p22phox (proteína oxidasa de 22 kDa).
- NCF2 (factor citosólico 2 de neutrófilos), el cual codifica la p67phox (proteína oxidasa de 67 kDa).
- NCF1 (factor citosólico 1 de neutrófilos), el cual codifica la p47phox (proteína oxidasa de 47 kDa).
- NCF4 (factor citosólico 4 de neutrófilos), el cual codifica la p40phox (proteína oxidasa de 40 kDa). La mutación en el NCF4 es la más reciente descrita.

Estos defectos conducen a una falla de fagocitos para convertir catalíticamente oxígeno a superóxido y otras especies reactivas de oxígeno, los cuales son la base funcional para la muerte de patógenos intrafagocíticos. Por lo general, los pacientes con EGC ligada al X, manifiestan un fenotipo más grave de la enfermedad, con mayor morbilidad y mortalidad que los pacientes con formas autosómicas recesivas.

El nombre de la enfermedad se debe a la formación exuberante de granulomas crónicos que son formados en los distintos tejidos de los pacientes afectados; debido a la respuesta inflamatoria y reclutamiento de células gigantes multinucleadas circundantes al fagocito incapaz de dar muerte al microbio fagocitado (32).

La sospecha de EGC siempre debería surgir ante la presencia de infecciones pulmonares recurrentes severas e infecciones hepáticas incluyendo la formación de abscesos. También es común la presencia de granulomas en tracto intestinal y urinario (33).

La presencia recurrente de ciertos patógenos específicos como el *Aspergillus* spp., *Nocardia* spp. y *Burkholderia cepacia* deben hacer sospechar a clínico de EGC. Sin embargo, el espectro de gérmenes que pueden generar las infecciones en el paciente con EGC son varios, precisamente aquellos que son fagocitados por el sistema inmune como respuesta innata esencial, a mencionar: *Staphylococcus aureus*, *Chromobacterium violaceum*, *Salmonella typhimurium*, *Serratia marcescens*, *Mycobacterium fortuitum*, *Klebsiella* spp., *Escherichia coli*, *Actinomyces* spp., *Legionella bosmanii*, *Clostridium difficile* (7)(33). Los pacientes con EGC se encuentran más propensos a infecciones por bacterias productoras de enzima catalasa, como es el caso del *Staphylococcus aureus*, debido a que la catalasa transforma el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (peróxido de hidrógeno) en H<sub>2</sub>O y O<sub>2</sub>, esto genera mayor resistencia en la muerte intrafagocítica de la bacteria debido a que el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> favorece el estallido respiratorio que provoca la muerte del microorganismo fagocitado (7).

Los hallazgos de laboratorio principales son: hipergammaglobulinemia policlonal, elevación de reactantes de fase aguda como la velocidad de eritrosedimentación (VES) y la proteína C reactiva (PCR), estudios normales de la inmunidad celular y humoral (33).

Los estudios diagnósticos consisten en valorar precisamente el estallido respiratorio del fagocito que asegure una adecuada función fagocítica, a mencionar: test de dihidrorodamina (DHR) (método diagnóstico de elección) y test de nitroazul de tetrazoilo (NBT), este último ya no se aconseja realizar en la literatura mundial (33).

El tratamiento se basa en profilaxis antibiótica con dos fármacos predominantemente: el trimetoprim sulfametoxazol (TMP SMX) y el itraconazol. Se utiliza también la aplicación de interferón- $\gamma$  subcutáneo tres veces a la semana, la transfusión de granulocitos en casos especiales y desde luego el trasplante de médula ósea para los casos ligados al X (7)(33). Sin embargo aún hay controversias sobre la recomendación del trasplante (90). También se ha reportado el uso de terapia génica en algunos pacientes seleccionados (90).

## **2.7.2 Defectos intrínsecos de la inmunidad innata**

### **2.7.2.1 Candidiasis mucocutánea crónica (CM)**

La candidiasis mucocutánea crónica se caracteriza por infecciones de las uñas, piel y mucosas, generando una morbilidad significativa debido a su naturaleza crónica recurrente. Las áreas cutáneas afectadas con mayor frecuencia son la piel cabelluda, cara y cavidad oral. El diagnóstico de la infección por candida se basa generalmente en el cuadro clínico, la microscopía de raspados de piel en la preparación de hidróxido de potasio, el cultivo de hongos y el análisis histopatológico (34). Sin embargo, el diagnóstico de la candidiasis mucocutánea crónica como tal, es molecular (91).

Es necesario tener presente dos diagnósticos diferenciales en esta inmunodeficiencia: la candidiasis mucocutánea asociada a poliendocrinopatía autoinmune y distrofia ectodérmica (APECED) y el síndrome de hiper IgE. En algunos casos de APECED, pueden pasar años en que los pacientes tengan solamente la manifestación de afectación mucocutánea por *candida albicans* hasta que florece clínicamente el compromiso glandular endocrino (34)(35).

Clásicamente se había descrito a la candidiasis mucocutánea como un trastorno generado por deficiencia celular T debido a las mutaciones encontradas en la IL-17, y como bien es sabido, esta citoquina media la respuesta Th17, sin embargo, la última clasificación fenotípica de la IUIS 2017, cataloga la candidiasis mucocutánea como parte de los defectos del sistema inmune innato, ya que no solo se han encontrado alteraciones genéticas en la familia de la IL-17 como causa del déficit primario en la respuesta inmune contra hongos, especialmente, *Candida albicans*, sino también alteraciones en la vía de STAT1 (transductor de señal y activador de la transcripción 1), deficiencia de: IL-17F, IL-17RA (receptor A de IL-17), IL17-RC (receptor C de IL-17), Act1, CARD9 (proteína 9 que contiene el dominio de reclutamiento de caspasa, por sus siglas en inglés: caspase recruitment domain-containing protein 9) (21)(34).

#### **2.7.2.2 Susceptibilidad mendeliana a micobacterias (MSMD)**

La susceptibilidad mendeliana a la enfermedad micobacteriana (por sus siglas en inglés: MSMD) es una condición rara caracterizada por predisposición a la enfermedad clínica causada por micobacterias débilmente virulentas, como *Mycobacterium bovis* (vacuna BCG) y las micobacterias ambientales no patógenas en organismos inmunocompetentes. Esta inmunodeficiencia primaria ocurre en individuos por lo demás sanos sin anormalidades en las pruebas hematológicas e inmunológicas de rutina. La designación de MSMD no recapitula todas las características clínicas, ya que los pacientes también son propensos a salmonelosis, candidiasis y desde luego a tuberculosis. Insólitamente en algunos casos puede existir predisposición a infecciones con otras bacterias intrafagocíticas, hongos o parásitos e incluso algunos virus (36).

Desde 1996 se han descubierto nueve genes causantes de MSMD, incluyendo siete genes autosómicos (IFNGR1, IFNGR2, STAT1, IL12B, IL12RB1, ISG15 e IRF8) y dos genes ligados al cromosoma X (NEMO y CYBB). El alto nivel de heterogeneidad alélica ha desencadenado la definición de 18 trastornos diferentes. Los nueve productos genéticos están relacionados fisiológicamente, ya que todos están involucrados en la inmunidad dependiente de IFN- $\gamma$  (36).

Estos trastornos afectan la producción de IFN- $\gamma$  o la respuesta al mismo. Estos defectos representan solo la mitad de los casos conocidos de MSMD. Los pacientes con defectos genéticos causantes de MSMD pueden mostrar otras enfermedades infecciosas como se menciona anteriormente o incluso permanecer asintomáticos. La mayoría de estos defectos del sistema inmune innato, no muestran una penetrancia clínica completa para el fenotipo de definición de caso de MSMD (21)(36).

### **2.7.2.3 Susceptibilidad a virus herpes (SVH)**

La mayoría de las infecciones virales adquiridas por individuos con un sistema inmunológico competente, son asintomáticas o bien, dan lugar a manifestaciones clínicas leves. Estas personas pueden articular respuestas inmunitarias efectivas que eliminan el virus del cuerpo, y en los casos en los que no pueden ser eliminados, el sistema inmunológico sano es capaz de mantener el virus en un estado latente. En el caso de pacientes con IDP, las infecciones virales pueden resultar en una enfermedad que amenaza la vida. Dichos pacientes presentan infecciones que son graves, persistentes, recurrentes o refractarias a la terapia y generalmente son causadas por virus de baja virulencia prevalentes en la comunidad (37).

En el caso de pacientes con infecciones por virus herpes a repetición, se han reportado deficiencias tanto del sistema inmune innato como del sistema inmune adaptativo, ya sea por deficiencias celulares o específicas de anticuerpos (humorales). Sin embargo, dada que la respuesta inmune a virus depende principalmente de la primera línea de defensa, se ha investigado especialmente por mutaciones genéticas en PRR, vías de señalización, vías de transcripción entre otras, que expliquen la recurrencia de infecciones virales, considerando dentro de ellas al virus herpes, tanto simple como virus varicela zóster (10)(13)(21).

Según la clasificación fenotípica de la IUIS 2017 existen distintas alteraciones genéticas innatas que podrían explicar la susceptibilidad a infecciones virales, muchas de ellas no exclusivas en su etiopatogenia, ya que las mutaciones en tales genes podrían predisponer a otro tipo de infecciones por otros agentes patógenos tales como tuberculosis, virus de papiloma, candida, Epstein Barr, bacterias, etc. Las principales mutaciones genéticas que

influyen en la infección viral recurrente por herpes u otros virus son: STAT1, Tyk2, JAK1, CD16. También se destaca en la clasificación de la IUIS 2017 que no solo estas alteraciones genéticas mencionadas predisponen a infección viral, sino también a autoinmunidad como tiroiditis, diabetes, citopenias, enteropatía o bien a neoplasias como el carcinoma urotelial en el caso específico de mutación del JAK1 (21).

### **2.7.3 Inmunodeficiencias humorales o Deficiencias predominantemente de anticuerpos**

#### **2.7.3.1 Agammaglobulinemia ligada al X o enfermedad de Bruton (XLA)**

La XLA se caracteriza, como es indicado por el nombre que lleva, por la ausencia total de anticuerpos, en consecuencia a la ausencia de células B. La IDP es debido a la mutación de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), desde luego afecta únicamente al sexo masculino, ya que su patrón de herencia es ligada al cromosoma X. Sin una BTK funcional, el desarrollo de células B en la médula ósea permanece interrumpido en el periodo de paso de célula pro-B a célula pre-B, los linfocitos B no maduran, por lo tanto no logran salir de la médula ósea. (38).

La incidencia de la XLA no es bien conocida debido a la ausencia de tamizaje en la población general por esta enfermedad. Definitivamente un factor que refuerza la poca sospecha clínica de esta IDP, es que puede estar presente en un individuo aún en la ausencia de historia familiar (7)(39).

La mayoría de los pacientes con XLA así como los pacientes con cualquier otro déficit de anticuerpos, se caracterizan por infecciones secundarias a patógenos bacterianos encapsulados (39).

Los primeros meses de vida, los niños son protegidos gracias a la inmunidad pasiva de los anticuerpos IgG transmitidos por la madre, permaneciendo generalmente en buen estado de salud durante los primeros meses vida, aunque pueden tener infecciones de mucosas (por ejemplo: conjuntivitis, otitis) debido a la falta de IgA secretora. Posterior a esas primeras semanas de vida, los niños con XLA se tornan altamente susceptibles a infecciones

con organismos encapsulados como neumococo, estreptococos y *Haemophilus influenzae*. (39).

Los pacientes con XLA, pueden experimentar infecciones con otros patógenos distintos a los mencionados, como meningococos, estafilococos, pseudomonas y varias especies de mycoplasma (39).

Dado que los pacientes con XLA, tienen una profunda deficiencia de anticuerpos de todos los isotipos, las infecciones pueden cursar desde afectación sistémica severa hasta cursos indolentes o leves de la infección; como en el caso de las superficies de la membrana mucosa: sinusitis, otitis, conjuntivitis, articulaciones, piel, tracto digestivo y genitourinario (7)(39).

El uso de inmunoglobulina endovenosa o subcutánea como terapia sustitutiva es la recomendación de manejo en estos pacientes. Ante el éxito con la sustitución de inmunoglobulina, no está recomendado el trasplante de médula, dado las complicaciones que conlleva (50).

### **2.7.3.2 Inmunodeficiencia común variable (IDCV)**

La inmunodeficiencia común variable es la inmunodeficiencia primaria sintomática más prevalente en los adultos, con una prevalencia estimada de 1 en 25 000-50 000. Esta enfermedad heterogénea es caracterizada por la disminución de las inmunoglobulinas séricas (hipogammaglobulinemia o disgammaglobulinemia), pobre producción de anticuerpos específicos tras la vacunación e infecciones bacterianas recurrentes respiratorias y gastrointestinales predominantemente (40).

El fenotipo clínico de la IDCV es ampliamente variable, con un extenso espectro de distintas mutaciones genéticas, que pueden generar desde infecciones recurrentes, hasta neoplasias linfoproliferativas principalmente, autoinmunidad hasta en un 29% de los casos (40), predominantemente citopenias autoinmunes, síndromes atópicos y enfermedad granulomatosa (21).

Los defectos que subyacen al grupo complejo de IDCV son más diferentes que similares.



La IDCV se caracteriza por la reducción de las cifras de uno o más isotipos de anticuerpos, además de respuesta celular B disfuncional ante el antígeno, a pesar de un conteo normal de células B en la mayoría de los casos. Esta enfermedad puede manifestarse durante la niñez o en etapas más avanzadas de la vida, por tal razón, también recibe el nombre de hipogammaglobulinemia de inicio tardío o incorrectamente, hipogammaglobulinemia adquirida. El patrón infeccioso más común es la infección de las vías respiratorias tanto altas como bajas por cepas bacterianas comunes. La mayor parte de los casos de IDCV tiene causas genéticas indefinidas y en la mayoría de los pacientes se encuentran números normales de células B; lo que insinúa que el desarrollo de células B no es el defecto subyacente en la mayor parte de los casos. La herencia puede seguir un patrón autosómico recesivo o autosómico dominante (38). La afectación de hombres y mujeres es casi por igual (39).

Debido a que la IDCV se produce en algunos familiares de primer grado de pacientes con deficiencia selectiva de IgA, y dado que otros pacientes con déficit selectivo de IgA evolucionan a panhipogammaglobulinemia a través del tiempo; es que se ha sospechado que la IDCV y el déficit selectivo de IgA tienen una base genética común. La alta incidencia de tasas de concentraciones anormales de inmunoglobulina, autoanticuerpos, enfermedad autoinmune y malignidad en familias de los pacientes con ambos trastornos, sugieren también que estas dos IDP comparten una base genética (39).

Los pacientes con presentación clínica de IDCV pueden tener mutaciones en intermediarios de la señalización y maduración de las células B. Algunos ejemplos de defectos son mutaciones en CD19, CD20, CD21, CD81 (21)(39). El déficit de CD19 y CD81, por ejemplo, además de caracterizarse fenotípicamente por infecciones recurrentes e hipogammaglobulinemia, pueden asociar glomerulonefritis (21).

También se han descrito pacientes con mutaciones en genes como el TNFRSF13C que codifica para el BAFF-R (receptor del factor activador de células B) o mutaciones en el gen TNFRSF13B, el cual codifica para TACI (activador de transmembrana e interactor del ligando de ciclofilina calcio modulada). El BAFF y APRIL (ligando inductor de proliferación) sirven

como ligandos para el BAFF-R, TACI y el BCMA (antígeno de maduración de células B). Los pacientes que carecen de tales vías de señalización en las células B, no poseen los medios moleculares necesarios para una correcta maduración y consecuentemente la generación de un repertorio diverso de inmunoglobulinas (39). Dentro de los defectos monogénéticos que se han descrito en IDCV destacan: TACI, BAFF-R, CD19, CD20, ICOS, CD21, CD81, LRBA, Msh5 (7).

Los agentes etiológicos bacterianos en pacientes con IDCV son básicamente los mismos que afectan a los pacientes con XLA. En la IDCV las amígdalas y los ganglios linfáticos son de tamaño normal o agrandado y la esplenomegalia se produce en aproximadamente 25% de los casos. Además, existe una tendencia hacia la formación de autoanticuerpos generando autoinmunidad (3).

Las manifestaciones clínicas incluyen un espectro muy amplio; puede incluir neumonía intersticial linfoide, amiloidosis y granulomas no caseificantes de los pulmones, el bazo, la piel y el hígado (22)(39).

Las mujeres con IDCV entre sus 50 y 60 años, tienen un riesgo 438 veces mayor de desarrollar linfoma. También se ha asociado la IDCV con síndrome de hiperplasia folicular linfoide nodular de intestino, colitis, linfoma de intestino delgado, atrofia gástrica, aclorhidria, timoma, alopecia areata, anemia hemolítica y anemia perniciosa. Se han documentado también casos de LES que han evolucionado a IDCV o viceversa. Los pacientes con IDCV tienen anomalías tiroideas frecuentes, vitiligo, queratoconjuntivitis y artritis (39).

Las complicaciones frecuentes incluyen giardiasis (vista más a menudo en IDCV que en XLA), bronquiectasias, así como un mayor riesgo de cáncer gástrico, hasta 50 veces más aproximadamente (7).

El tratamiento para la IDCV es esencialmente el mismo que para la XLA, es decir, la sustitución con inmunoglobulina. Aunque son raras, las reacciones anafilácticas pueden ser

causadas por anticuerpos IgE anti-IgA; por lo tanto, se requiere precaución en el inicio de la terapia con preparaciones de inmunoglobulina endovenosa que contienen IgA (39).

El pronóstico para los pacientes con IDCV es razonablemente bueno, aunque la esperanza de vida disminuye si se desarrollan síndromes linfoproliferativos, enfermedad autoinmune, o cualquier otro tipo de neoplasia maligna (7)(11)(39).

### **2.7.3.3 Déficit selectivo de IgA (SIgAD)**

La deficiencia selectiva de inmunoglobulina A, es la IDP y la deficiencia primaria de anticuerpos más común en el mundo. Aunque la mayoría de los pacientes con SIgAD son asintomáticos, algunos de los seleccionados sufren diferentes complicaciones clínicas como infecciones pulmonares, alergias, enfermedades autoinmunes, trastornos gastrointestinales y neoplasias (23)(41).

La patogenia del SIgAD es aún desconocida; sin embargo, una terminación defectuosa en la diferenciación de las células B y un defecto en el cambio a células plasmáticas productoras de IgA, se presume que son las causas responsables del defecto inmunitario, ya que se han descrito plasmoblastos IgA+ con impedimento para convertirse en células plasmáticas productoras de IgA de larga vida (41).

La prevalencia general oscila entre 1 en 300 a 1 en 500 personas (15). En un estudio de distribución global de 8437 pacientes diagnosticados con SIgAD, la prevalencia en Europa, EEUU, Latinoamericana, Asia y África fue de 5492, 1704, 1050, 115 y 76 pacientes, respectivamente (41).

Se ha demostrado que la asociación aproximada de autoinmunidad con el SIgAD varía del 5 a 30 %, y en el caso de enfermedades alérgicas, la asociación varía de un 25 a 50 %.

En general, el diagnóstico del SIgAD depende de la medición de la concentración de IgA en el suero. De acuerdo con los nuevos criterios de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID), el SIgAD se diagnostica por aumento en la susceptibilidad a infecciones, manifestaciones autoinmunes, manifestaciones alérgicas y / o algún otro miembro de la

familia afectado. El diagnóstico se debe realizar después del cuarto año de vida, la IgA sérica debe ser no detectable, pero si se cuantifica con nefelometría los niveles de IgA deben ser  $<0.07$  g /L, con niveles IgG e IgM normales (medido al menos dos veces). Deben descartarse causas secundarias de hipogammaglobulinemia. La respuesta a todas las vacunas requiere encontrarse conservada y debe existir exclusión de defectos celulares T.

La deficiencia selectiva de IgA posee una fuerte relación genética con el MHC, destaca en esta relación un locus denominado IGAD1 que se encuentra en la región proximal del MHC. El IGAD1 también codifica para la síntesis de IgA. El haplotipo que tiene mayor representatividad entre SIgAD y autoinmunidad es el HLA A1-B8-DR3-DQ2, conocido también como haplotipo 8.1 o MHC ancestral. Este se encuentra presente en un 45% de los pacientes con SIgAD en comparación con un 16% de la población general (23). Otros haplotipos, incluyendo HLA-DR7, DR1 y DQ5 también se asocian a SIgAD con autoinmunidad. En contraste, el haplotipo DR15 y DQ6 ha demostrado que confiere una protección casi completa contra el desorden humoral y por ende contra enfermedad autoinmune (53). La relación anterior favorece a mecanismos autoinmunes mediante la autorreactividad de células T; por esta razón los pacientes tienen predisposición a enfermedades autoinmunes como enfermedad de Graves, artritis reumatoide, LES, diabetes tipo 1, enfermedad celiaca, hepatitis autoinmune, poliarteritis nodosa, conlangitis esclerosante, psoriasis, vitiligo, entre otras (23) (53).

La asociación de SIgAD y malignidades ha sido identificada en casos esporádicos como el adenocarcinoma (en particular adenocarcinoma de estómago) y linfoma (generalmente de origen celular B), particularmente en pacientes de edades mayores. Además, otros cánceres han sido descritos en pacientes con SIgAD como el cáncer de colon, ovario, linfosarcoma, melanoma y timoma (41). Los adenocarcinomas digestivos son las neoplasias más significativas en esta IDP, debido a la función de la IgA secretora en la neutralización de toxinas infecciosas y sustancias ajenas al sistema digestivo que eventualmente podrían generar carcinogénesis. El cáncer de estómago destaca, ya que hipotéticamente se

considera el papel de defensa de la IgA contra *Helicobacter Pylori*; sin embargo, esta función de la IgA es cuestionada aún en la literatura al respecto (41).

Los individuos diagnosticados con SIgAD podrían tener pequeñas cantidades de IgA en los sistemas mucosos, pero suficiente para proporcionar algunas funciones de protección. Así, que a pesar de este papel crítico de la IgA secretora, algunos individuos con SIgAD son asintomáticos (41).

Los pacientes que han recibido el esquema apropiado de vacunación, antibióticos profilácticos regulares y a pesar de ello todavía sufren infecciones refractarias y recurrentes, debe considerarse la inmunoglobulina intravenosa o subcutánea. Primero, esta prueba podría iniciarse en los meses pico de enfermedades respiratorias únicamente; sin embargo, dependiendo de la evolución del paciente, puede aumentarse la frecuencia de administración hasta indicarla de manera regular cada 21 a 28 días. Dado el riesgo del desarrollo de reacción de hipersensibilidad tipo I, en estos pacientes con la administración de inmunoglobulina; debe escogerse productos en el mercado con la menor cantidad de IgA posible. Generalmente preparados de inmunoglobulinas que contengan menos de 10 mg/mL de IgA, son seguros y aceptados satisfactoriamente por el sistema inmune del paciente (39).

#### **2.7.3.4 Déficit selectivo de IgM (SIgMD)**

La deficiencia primaria selectiva de IgM es una inmunodeficiencia con patogénesis poco clara, además existe un escaso número de casos publicados.

La IgM es el primer isotipo de inmunoglobulina expresado en la superficie celular de las células B inmaduras durante la diferenciación del linaje linfocítico. Representa el primer anticuerpo que se produce durante una respuesta inmune después del encuentro inicial de antígenos.

La IgM humana circulante está presente en el plasma en una concentración aproximada de

0.5 y 2.0 g / l en adultos sanos, con una vida media de aproximadamente de 5 días (42).

La prevalencia de esta IDP varía de 0,03 a 3,80% en varios estudios. Es caracterizada por un nivel de IgM en suero  $<0.20$  g / l o  $<2$  desviaciones estándar por debajo de la media ajustada por edad. Debe contar con niveles normales de IgG e IgA; sin embargo, los niveles de IgE pueden incrementarse.

La definición de sIgMD basada en los niveles de IgM sigue siendo problemática en comparación con el sIgAD, en el que el nivel de IgA ( $<0.07$  g / l) es un criterio para el diagnóstico. En algunos casos publicados previamente de pacientes con sIgMD, los niveles de IgM están ligeramente por debajo de la referencia del laboratorio, generando una incorrecta interpretación. Esto podría explicar las discrepancias en la clínica. No se han establecido todavía defectos moleculares o genéticos que explique el sIgMD (42).

Las características clínicas de estos pacientes son variables. Aunque las infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, por ejemplo, rinitis, otitis media y sinusitis, están entre los síntomas clínicos más comunes encontrados en los pacientes con sIgMD reportados de previo, también se han documentado otras manifestaciones más severas, como sepsis y meningitis (42).

Sin embargo, algunos de los pacientes cursan asintomáticos sin ningún tipo de afección sistémica o local.

### **2.7.3.5 Déficit de subclases de IgG (IgGScD)**

Los pacientes con déficit de subclases de IgG, lo tienen en las concentraciones de una o más subclases de IgG, con niveles totales de IgG normales. El IgGScD puede ocurrir en ausencia de deficiencias amplias de anticuerpos, y por tal razón, en muchas ocasiones se falla el diagnóstico temprano (43).

Algunas personas que carecen totalmente de IgG1, IgG2, IgG4 debido a las deleciones de genes de cadena pesada, son completamente asintomáticos y producen anticuerpos normalmente.

El diagnóstico se realiza con la reducción de una o más subclases de IgG (generalmente IgG1 e IgG2), inferior a dos desviaciones estándar de los niveles de las subclases de IgG apropiados para la edad. Las mediciones de las subclases deben hacerse en al menos dos ocasiones, con al menos 1 mes de diferencia en períodos libres de infecciones (69).

En los pacientes con déficit de IgA podría ser útil la medición de subclases de IgG, puesto que se ha documentado en estos pacientes déficit de IgG2 en un 10 % de los casos (69).

Se sospecha deficiencia de IgG2 si los pacientes presentan infecciones recurrentes con patógenos bacterianos encapsulados, ya que la mayoría de las moléculas de anticuerpos anti-polisacáridos son del isotipo IgG2 cuya función principal es la neutralización antigénica (7). Numerosas personas sanas; sin embargo, tienen niveles bajos de IgG2, pero respuestas normales a los antígenos polisacáridos tras la inmunización (43).

Las subclases de IgG están compuestas por cuatro isotipos diferentes. Cada subclase tiene diferentes propiedades estructurales y biológicas. La IgG3 comprende solo de 4% -8% de la IgG sérica total y tiene una vida media más corta en comparación con otras subclases de IgG. Debe destacarse también que la IgG3 es protagónica en la activación del sistema del complemento. Además, se une con alta afinidad a los receptores para el Fc en los macrófagos (CD64) y es importante en la fagocitosis mediada por anticuerpos (11)(13)(39). Las deficiencias selectivas de IgG3 son comúnmente detectadas en adultos con infecciones recurrentes y procesos alérgicos de la vía respiratoria.

La IgGScD es común en pacientes asmáticos adultos y se asocia con una mayor susceptibilidad a las infecciones sinopulmonares. Estos pacientes sufren infecciones recurrentes de las vías respiratorias superiores (rinosinusitis y otitis media), así como infecciones de las vías respiratorias inferiores (bronquitis y neumonía), que pueden causar cambios estructurales en sus vías aéreas. De hecho, las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias como el asma, la bronquiolitis y las bronquiectasias, son comunes en pacientes con esta IDP, al igual que en el resto de IDP humorales (70).

No es conocido a la fecha si la deficiencia selectiva de IgG4 favorece la susceptibilidad a infecciones. La deficiencia de IgG4 generalmente ocurre en asociación con otras deficiencias de isotipos, y en ese caso en particular, sí predispone a un mayor riesgo de infección

sinopulmonar (43). Se ha reportado que la IgG3 aislada es el tipo más común de déficit de subclase de IgG, seguido del déficit de IgG4 e IgG3 combinada con otros tipos.

La medición de subclases de IgG no es realmente útil en la evaluación general de la función inmune. Los ensayos realizados para la cuantificación de subclases de IgG no proporcionan información sobre la capacidad inmune del paciente para la síntesis de anticuerpos específicos contra antígenos proteínicos, polisacáridos o virales. Además, las mediciones reportadas para las diferentes subclases pueden variar en diferentes laboratorios comerciales, incluso cuando se analizan alícuotas de la misma muestra de suero. Así que cada vez que se reportan niveles de subclases de IgG, y se documenta alguna alteración en el reporte, el clínico debe cuestionarse la capacidad del paciente para generar anticuerpos específicos contra proteínas y polisacáridos.

Con respecto al tratamiento, no se debe administrar inmunoglobulina sustitutiva a pacientes con deficiencia de subclases de IgG, a menos que se demuestre que tienen una deficiencia de anticuerpos contra una amplia gama de antígenos, y que por ende se traduzca en repercusión clínica (43).

#### **2.7.3.4 Déficit específico de anticuerpos contra polisacáridos (SPAD)**

Como ya se ha mencionado, las deficiencias humorales son las inmunodeficiencias primarias más frecuentes. La mayoría de los pacientes con deficiencias de anticuerpos se diagnostican en la edad adulta temprana. La inmunodeficiencia común variable, el déficit selectivo de IgA y la deficiencia de la subclases de IgG se caracterizan por una deficiencia cuantitativa de inmunoglobulinas y respuestas deficientes de forma variable a las vacunas en general, en particular a los antígenos de polisacáridos (44)(45). Estas inmunodeficiencias primarias se revelan generalmente por infecciones bacterianas recurrentes y / o graves. La mayoría de dichas infecciones, son del tracto respiratorio superior e inferior; sin embargo, pueden instaurarse infecciones no solo locales, sino sistémicas severas por bacterias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus del grupo A* y *Haemophilus influenzae tipo b* (44).



La deficiencia específica de anticuerpos polisacáridos (SPAD) se define por una respuesta de anticuerpos aislada y alterada a los antígenos de polisacáridos en presencia de niveles séricos normales de IgG, IgA, IgM, niveles normales de subclases de IgG y subpoblaciones de células T normales (46). Una respuesta de anticuerpos deteriorada a los antígenos polisacáridos generalmente se evalúa después de la inmunización con la vacuna polisacárido neumocócica 23 valente (PPSV23). Las respuestas de anticuerpos a las vacunas de proteínas (toxinas del tétanos o de la difteria) son normales en pacientes con SPAD.

#### **2.7.4 Déficit primario de complemento**

El espectro de inmunodeficiencias del complemento incluye cualquier déficit en las proteínas del sistema del complemento o déficit en factores inhibidores del sistema del complemento. La IUIS 2017 pautó una clasificación fenotípica según el riesgo de adquisición de infecciones: alto riesgo y bajo riesgo. Las deficiencias de complemento con alto riesgo de adquisición de infecciones, a su vez, se subdividen en aquellas con riesgo de infecciones diseminadas por *Neisseria* y en las deficiencias de complemento con alto riesgo de infecciones recurrentes por piógenos. Con respecto al déficit relacionado con alto riesgo de infección por *Neisseria*, destacan las inmunodeficiencias de las proteínas del complemento que forman el complejo de ataque a la membrana (MAC), a mencionar: C5-C6-C7 (el déficit de C7 en particular puede asociarse a vasculitis)-C8A-C8B-C8G y C9. También la deficiencia de properdina y de Factor D del complemento predisponen a infecciones por *Neisseria* (21). En el caso de infecciones piógenas recurrentes, destacan las mutaciones de pérdida de función del C3, deficiencia de MASP2 (además de predisposición a infección, también se relaciona a enfermedad inflamatoria de pulmón y autoinmunidad), deficiencia de Ficolin 3 (se caracteriza por infecciones predominantemente en los pulmones, abscesos necrotizantes, enterocolitis en la niñez, defecto selectivo de anticuerpos contra polisacáridos) y deficiencia de factor B (caracterizada por infecciones secundarias a encapsulados y deficiencia en la activación de la vía alternativa) (21).

Las deficiencias del complemento con bajo riesgo en la adquisición de infecciones, incluyen: las deficiencias que predisponen a autoinmunidad (déficit de C1q, déficit de C1r, déficit de C1s, déficit de C2 y déficit de C4; en el caso de este último, el déficit puede ser parcial: C4A, C4B), síndrome urémico hemolítico atípico (deficiencia del factor H, deficiencia del factor I, deficiencia de trombomodulina, deficiencia de la proteína cofactor de membrana), angioedema hereditario (déficit de C1 inhibidor esterasa), déficit del inhibidor del MAC (CD59), deficiencia de CD55 (21).

### **2.7.5 Inmunodeficiencias combinadas humorales y celulares generalmente menos profundas que la Inmunodeficiencia combinada severa**

#### **2.7.5.1 Déficit idiopático de linfocitos T CD4<sup>+</sup> (ICL)**

La inmunodeficiencia es definida por un conteo absoluto de CD4<sup>+</sup> <300 / mm<sup>3</sup> o <14%, ya sea de manera aislada, sin sintomatología oportunista asociada, o acompañado de signos y síntomas clínicos de inmunodeficiencia celular. La etiología de este síndrome no está claro, así como tampoco lo está su patrón epidemiológico (19).

La hipótesis más llamativa para esta inmunodeficiencia es la sobreactivación y ausencia de freno del mecanismo de muerte celular programada (apoptosis) en los linfocitos T CD4<sup>+</sup>, dadas ciertas mutaciones genéticas, especialmente la apoptosis mediada por la vía del Fas y Fas ligando (Fas-L) (47).

La clasificación fenotípica IUIS 2017, propone ante la linfopenia CD4<sup>+</sup> idiopática, valorar si existe expresión de MHC clase II, en caso de que se documente ausente la expresión, correspondería a deficiencia de MHC clase II (predisponiendo principalmente a diarrea, infecciones respiratorias y enfermedad hepatobiliar). Si existe la expresión de MHC clase II, debe estudiarse si la linfopenia es secundaria a la deficiencia de MAGT1 (ligada al X), deficiencia de LCK (patrón de herencia autosómico recesivo. Favorece el desarrollo de la desregulación inmune, generando autoinmunidad, depleción de linfocitos T reguladores y pobre señalización del TCR), deficiencia de UNC119 (patrón autosómico dominante).

## **2.7.6 Inmunodeficiencias combinadas con asociación a características sindrómicas**

### **2.7.6.1 Ataxia telangiectasia (AT)**

Durante los años de vida, el ADN puede recibir múltiples insultos, por ejemplo: radiación ionizante, radiación ultravioleta, especies reactivas de oxígeno. Esto genera injurias en estructura del ADN. Sin embargo, el cuerpo humano cuenta con dos mecanismos de reparación principales: reparación homóloga recombinante y unión final no homóloga. En la gran mayoría de las ocasiones, no en todas, la reparación de la doble hebra del ADN inicia con el reclutamiento de un complejo proteínico llamado MRN (MRE11, RAD50, NBS1). Este complejo recluta distintas proteínas que favorecen la reparación del ADN. Una de las primeras proteínas reclutadas por el complejo MRN es la proteína ATM (Ataxia-Telangiectasia mutated), la cual es una serina treonina kinasa. La ATM se mantiene como un dímero inactivo unido a una fosfatasa que limita su acción. Cuando la ATM se une a la cadena de ADN, se libera la fosfatasa y la ATM inicia su acción fosforilando un número amplio de proteínas que se involucran en la reparación del ADN; en caso de que no pueda ser reparado, el ADN inicia un mecanismo de apoptosis. (7)(10).

En la reparación del ADN hay muchos mecanismos de redundancia, el cual permite que el ADN sea reparado en ausencia de ATM. Sin embargo, las células faltantes de la ATM, no se reparan con cada daño, y al acumularse el tiempo, tales imperfecciones producen células más sensibles a la acumulación de enfermedades cromosómicas. Por lo cual, en este trastorno genético, en el cual hay déficit de la ATM, pueden surgir una constelación de síntomas debidos a la incapacidad de reparación del ADN, incluyendo la inmunodeficiencia, ya que, en la vía de unión final no homóloga, hay componentes de segmentos de genes que codifican para VDJ (variable, diversidad y unión), y estos genes participan en la conformación de la hipervariabilidad somática de las inmunoglobulinas, así como en la conformación del TCR; esto explica por qué en la ataxia telangiectasia puede haber inmunodeficiencia combinada humoral y celular. Al existir una inmunidad celular T ineficiente, la respuesta humoral dependiente de células T también se afectará, con un

cambio de clase de isotipo de inmunoglobulina ineficaz; por tal razón, en la AT se documentan niveles aumentados de IgM, pero hipogammaglobulinemia IgG, IgA e IgE (7). No existen tratamientos definitivos para la AT. El promedio de vida es hasta los 25 años debido al desarrollo de neoplasias o neumopatía crónica desarrollada por las infecciones respiratorias recurrentes. Se recomienda la administración de antimicrobianos profilácticos, monitorización de la función pulmonar y sustitución con inmunoglobulina en caso requerido. Se debe evitar la exposición a estudios realizados con radiación ionizante. No hay éxito con el trasplante de médula ósea (7)(13).

De manera llamativa, Costa Rica tiene una de las incidencias más altas del mundo en AT (72).

#### **2.7.6.2 Síndrome de Job (HIES)**

El síndrome de Job, también conocido como síndrome de hiperinmunoglobulina E (HIES), es un trastorno autosómico dominante. Se caracteriza por abscesos cutáneos estafilocócicos recurrentes, dermatitis eccematosa y enfermedad pulmonar. Otras manifestaciones comunes incluyen candidiasis mucocutánea, anomalías del tejido conjuntivo y esquelético. Lleva el nombre del personaje bíblico Job, quien según el relato bíblico, sufrió de úlceras crónicas cutáneas y pústulas. Las personas con HIES poseen infecciones cutáneas graves a largo plazo.

Esta inmunodeficiencia primaria, fue reportada por primera vez en 1966. Es una condición rara que afecta a menos de 1 por millón de personas. Aproximadamente se han reportado 250 casos de síndrome de Job en la literatura médica. No se reportan predilecciones por sexo.

En esta IDP, clásicamente se ha descrito una mutación en el gen STAT3 ubicado en el cromosoma humano 17q21.6. Esto produce una inducción y señalización deficientes en citoquinas claves a mencionar: IL-6, IL-10, IL-17, IL-22 e IL-23, lo que explica la susceptibilidad a distintas infecciones. Sin embargo, también se han señalado mutaciones en el gen de tirosina quinasa 2 (Tyk2). La deficiencia de Tyk2 es la responsable de respuestas inmunes defectuosas en vías de transducción que dependen del interferón alfa, IL-6, IL-10,

IL-12 e IL-23. Se ha documentado también mutaciones del gen DOCK8, lo que lleva a la interrupción de la síntesis de una proteína involucrada en el mantenimiento de células B de memoria, en la tolerancia periférica celular B (de ahí su predisposición a enfermedades autoinmunes), en la síntesis de inmunoglobulinas específicas como la IgM, así como en el funcionamiento apropiado de las células NK (92). La deficiencia del gen DOCK8 se ha descrito como una posible causa, además de las ya mencionadas, de HIES. Sin embargo de acuerdo con la IUIS 2017, la deficiencia de este gen es reconocido como una IDP independiente; a pesar de que en algunas revisiones científicas se cataloga como parte del espectro etiológico del HIES como tal (92).

La tríada clínica de síntomas se encuentra generalmente en el 75% de todos los casos y en el 85% de los pacientes mayores de 8 años. Incluye: 1) abscesos estafilocócicos recurrentes, 2) infecciones recurrentes de las vías respiratorias, 3) aumento de la concentración de inmunoglobulina E en suero y eosinofilia. Sin embargo, la elevación de la IgE cada vez es más cuestionado, debido a que no todos los casos cursan con esta inmunoglobulina elevada (92).

El diagnóstico suele retrasarse hasta que el individuo alcanza la infancia o la adolescencia; sin embargo, los síntomas pueden comenzar en pequeños lactantes. En los niños recién nacidos se podría manifestar típicamente como un exantema, también con afectación del esqueleto, del tejido conectivo y del desarrollo dental, con diferencias en la severidad del cuadro según el paciente.

La candidiasis oral puede estar presente y las membranas timpánicas pueden tener cicatrices debido a otitis recurrente. Los niños con este trastorno son más propensos a infecciones oportunistas. Ha de destacarse que el sello diagnóstico consiste en niveles muy altos de inmunoglobulina E en suero; sin embargo, el diagnóstico definitivo lo proporciona el análisis genético positivo por mutaciones en el gen STAT3 u otras de las mencionadas, (48)(49).

La estrategia terapéutica en el síndrome de Job es dirigida principalmente hacia la prevención y el manejo de infecciones, principalmente *S.aureus* y *Aspergillus sp.* En algunas ocasiones, la cirugía es necesaria para drenar los abscesos. Kimata et al reportaron

resultados positivos al utilizar dosis altas de inmunoglobulina intravenosa, que conducen a la disminución en concentración de IgE y protección efectiva contra infecciones severas (50).

Una revisión de los casos reportados de linfoma en pacientes con síndrome de Job , indica un aumento en el riesgo relativo, 18 linfomas de células B, principalmente maduros, y también linfomas de Hodgkin (51).

Hay pocos datos disponibles sobre el pronóstico de los pacientes con síndrome de Job. Muchos pacientes que reciben un tratamiento adecuado y se someten a un control regular pueden vivir más de 50 años. La muerte a menudo se debe a complicaciones infecciosas.

## **2.7.7 Enfermedades de disregulación inmunológica, Síndromes con Autoinmunidad**

### **2.7.7.1 APECED-Síndrome autoinmune poliglandular tipo I**

El nombre que acarrea esta inmunodeficiencia primaria, es debido a un acrónimo compuesto por las distintas entidades que forman parte de este trastorno inmunológico, siendo su significado: Poliendocrinopatía autoinmune con candidiasis y distrofia ectodérmica. También es conocida esta entidad como el Síndrome Poliglandular Autoinmune tipo I (52).

La poliendocrinopatía autoinmune es a expensas de hipoparatiroidismo, insuficiencia adrenal, diabetes, disfunción gonadal. Se acompaña de candidiasis mucocutánea y alteraciones a nivel de piel y tegumentos.

Es clasificado como un trastorno de desregulación inmunológica, debido a la causa etiopatogénica del mismo, es decir, debido a la mutación en el gen AIRE.

La proteína llamada “autoimmune regulator” (AIRE), es la responsable de la expresión tímica de algunos de algunos antígenos de tejidos periféricos. De tal modo, que sino se expresan tales autoantígenos en el epitelio medular tímico, los linfos T no podrán reconocer aquellos como propios y por ende no se produce el fenómeno de selección negativa. Por lo

cual, no se eliminan los linfos T autorreactivos inmaduros ni tampoco evolucionan a Linfos T reg; permaneciendo con la capacidad de reaccionar de forma perjudicial contra antígenos propios (10)(53).

Se desconoce por qué, las glándulas endocrinas son la diana en el caso de esta mutación, específicamente para el SPA tipo 1 (descritas >100 mutaciones AIRE) (13).

Al menos dos de los tres componentes cardinales se desarrollan durante la infancia. (candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo e insuficiencia adrenal primaria). Debe tenerse en cuenta que la insuficiencia ovárica primaria puede surgir hasta en un 60 % de las mujeres con este subtipo (52).

Los tres componentes solo se presentan en un 40 % de los casos. Incluso en algunos niños puede surgir solo una manifestación inicial en la niñez y tardar años para que aparezca otro componente de este SPA. Esta variación en la expresión fenotípica convierte el diagnóstico de esta enfermedad en un desafío (53).

Generalmente el primer componente que aparece es la candidiasis, antes de los 5 años de edad. Puede llegar a afectar hasta más del 5 % de la superficie corporal. Posteriormente durante la infancia, aparece en un 75 % de los casos hipocalcemia tetánica, y tiempo después, cerca de los 15 años, se manifiesta la falla adrenal (52).

Existe susceptibilidad a carcinoma escamoso de la mucosa oral y esofágica en los pacientes con APECED (53).

El defecto genético es único (monogénico); debido a mutaciones en el gen AIRE como ya se mencionó. Es autosómico recesivo. La prevalencia estimada es de 1:100 000; sin embargo, en países como Finlandia es de 1:25 000 y en Israel, en los judíos con ascendencia persa, de 1:9000 aproximadamente (53).

# CAPÍTULO III



## CAPÍTULO III

### METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

#### 3.1 Diseño del Estudio

El presente estudio se aborda mediante la utilización de un enfoque observacional retrospectivo. La investigación retrospectiva involucra recolección y estudio de datos, documentos y registros ya existentes; por lo general este tipo de diseño es utilizado para evaluar seguimientos desde el pasado hasta el presente, permite estudiar distintas variables de forma simultánea, así mismo facilita la realización de vigilancia epidemiológica.

##### 3.1.1 Criterios de inclusión de los participantes

- Rango de edad: Pacientes mayores de 12 años.
- Género: No habrá discriminación de sexo, se incluirán tanto hombres como mujeres.
- Etnia: Cualquiera, no se hará distingo de raza.
- Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables: adultos mayores.
- Pruebas de laboratorio y Gabinete: Cualquier defecto de la inmunidad innata y de la inmunidad adaptativa humoral o celular documentado mediante las pruebas pertinentes realizadas en los laboratorios clínicos de los hospitales México y Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. Los reportes de los laboratorios y del gabinete debidamente valorados por un inmunólogo clínico.
- Otros: No.

##### 3.1.2 Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 12 años.
- Pacientes portadores de VIH o inmunodeficiencias secundarias comprobadas.

### 3.2 Contexto

El estudio se realizó en las clínicas de inmunodeficiencias primarias de los Hospitales México y Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el período en estudio. Al ser el primer estudio y registro nacional sobre pacientes adultos con inmunodeficiencias primarias, realmente se desconocía la cantidad de pacientes que sufren estas enfermedades, por lo cual, inicialmente se aproximó un total de 150 pacientes entre ambos hospitales nacionales. La revisión y el acopio de datos se realizó desde febrero hasta octubre del 2018, seguidamente se realizó un registro anonimizado de los datos de cada paciente; finalmente se obtuvo un total de 127 pacientes en la recolección de datos. Además, se cuenta con un sistema de codificación en la hoja de extracción de datos únicamente conocido por el investigador principal.

### 3.3 Participantes

Serán incluidos todos los pacientes que se encuentran en control en las clínicas de inmunodeficiencias primarias de adultos de los hospitales mencionados durante el período en estudio. Eventualmente se incluirían si es del caso pacientes fallecidos y dados de alta.

### 3.4 Operacionalización de variables

**Cuadro 2. Operacionalización de variables**

Objetivo específico	Descriptorios	Variables/Parámetros	Indicadores	Fuente
Caracterizar a los pacientes mediante variables sociodemográficas y de salud	Características sociodemográficas y patológicas	Edad Género Provincia de residencia Nacionalidad Diagnóstico inmunológico Otras patologías (diabetes, cardiopatía, etc) Tratamiento crónico (si aplica) Motivo de referencia a Inmunología Consanguinidad parental Inmunopatías en la familia	____ años cumplidos femenino (1) ____ masculino (2) ____ _____ (provincia) _____(país) _____(cuál) _____ (cuáles, presencia: 1, ausencia: 0)	Expediente clínico del paciente

			<p>_____ (nombre de los medicamentos)</p> <p>_____ (cuál)</p> <p>_____ (sí: 1, no: 0)</p> <p>_____ (cuáles)</p>	
Establecer concordancias entre las manifestaciones clínicas del grupo de pacientes en estudio con las descritas en la literatura según las diferentes patologías	Características clínicas relacionadas con inmunodisfunción	Manifestaciones clínicas de inmunodeficiencia (autoinmunidad, atopia, infección, neoplasia, linfoproliferación, hemofagocitosis)	_____ (cuáles)	Expediente clínico del paciente
Registrar las complicaciones orgánicas secundarias al estado de inmunodeficiencia	Patologías crónicas resultado de la disfunción inmune	Complicaciones estructurales y funcionales asociadas con inmunodeficiencia (bronquiectasias, neumopatía crónica, sinusitis crónica, falla para progresar, desnutrición, malabsorción intestinal, etc)	_____ (cuáles)	Expediente clínico del paciente y reportes digitales radiológicos, sonográficos, tomográficos y endoscópicos
Realizar una descripción de cada inmunodeficiencia primaria encontrada en los pacientes registrados en el estudio de acuerdo con la clasificación internacional de inmunodeficiencias primarias.	<p>Marcadores clínicos</p> <p>Marcadores metabólicos e inmunitarios</p>	<p>Tipo de inmunodeficiencia</p> <p>Requerimiento crónico de gammaglobulina</p> <p>Requerimiento de profilaxis antibiótica</p> <p>Curso clínico del inmunodéficit</p> <p><u>Hemograma (parámetro)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Variables: Hemoglobina, hematocrito, plaquetas, leucocitos y el respectivo diferencial de la serie blanca.</li> </ul> <p><u>Química Clínica (parámetro)</u></p>	<p>_____ (humoral: 1, celular: 2, combinada 3, no clasificable: 4)</p> <p>_____ (sí: 1, no: 0)</p> <p>_____ (sí: 1, no: 0)</p> <p>_____ (asintomático: 1, leve: 2, moderado: 3, grave: 4)</p> <p>Según el caso:</p> <p>___ U/mL</p> <p>___ g/dL</p> <p>___ mg/mL</p> <p>___ células/uL</p>	Expediente clínico del paciente y base de datos del laboratorio clínico en caso requerido

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variables: VES, PCR, perfil de lípidos.</li> </ul> <p><u>Inmunología (parámetro)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Variables: ANA, FR, ANCA C, ANCA P, C1q, C3, C4, CH50, grupo RH, títulos de isohemaglutininas, inmunoglobulinas A, G, M y sus respectivas subclases.</li> </ul>	<p>___ % de actividad</p> <p>___ título</p>	
Reportar los agentes patógenos aislados causales de las manifestaciones infecciosas de los pacientes	Cultivos por microorganismos	Cultivos bacterianos y micóticos	Resultados de estudios microbiológicos, pruebas de sensibilidad antibiótica y análisis especiales o complementarios del INCIENSA	Expediente clínico del paciente, reportes bacteriológicos escritos, base de datos del laboratorio de bacteriología en caso requerido

### 3.5 Fuentes de datos/medidas

La investigación involucró recolección y estudio de datos, documentos y registros ya existentes, todo lo anterior mencionado obtenido de los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria.

### 3.6 Sesgos

Al realizar la recolección de datos en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia se encontró que: 5 pacientes no cumplían con los criterios de Inmunodeficiencias Primarias, por lo tanto, se excluyeron del estudio, se enuncian los motivos: el primer paciente se excluye del estudio pues no logra demostrar que realmente tenga déficit primario del complemento, recuperó niveles de complemento a través del seguimiento, y el reporte del

estudio ampliado del complemento fue normal. El segundo paciente se excluyó del estudio pues se documentó linfopenia CD4<sup>+</sup> secundaria a tratamiento citotóxico por cáncer gástrico. El tercer paciente se excluyó del estudio pues no se confirmó déficit de anticuerpos anti-polisacáridos. El cuarto paciente se excluyó del estudio pues nunca se documentó inmunodéficit primario en el contexto de su osteomielitis crónica multifocal y el quinto paciente se excluyó del estudio pues se documentó linfopenia CD4<sup>+</sup> secundaria a inmunosupresión farmacológica por enfermedad de Devic y LES.

Por otro lado, 10 expedientes no se localizaron, por consiguiente, no se logró completar la información requerida para ser incluidos en el estudio. Finalmente se obtuvo la recolección de información de 127 pacientes.

Otro sesgo es que cada paciente fue diagnosticado con IDP con base en el criterio de médicos inmunólogos clínicos; sin embargo la gran mayoría de los pacientes no poseen confirmación diagnóstica molecular.

### **3.7 Tamaño muestral**

La muestra corresponde al total de pacientes inmunodeficientes de las clínicas de inmunodeficiencia de los Hospitales México y Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, siendo un total de 127 pacientes.

### **3.8 Métodos Estadísticos**

Para la descripción de los datos se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central, de dispersión e intervalos de confianza al 95% para las variables cuantitativas, y distribuciones de frecuencia para las variables cualitativas. El valor de significancia estadística fue de 0,05. El análisis fue descriptivo por lo cual no se utilizaron pruebas de hipótesis.

### **3.9 Consideraciones éticas presentes en este estudio**

#### **3.9.1 Principio de autonomía**

- Este principio se fundamenta en que una persona tiene la capacidad y libertad de elegir de acuerdo con su propio razonamiento. Dada la naturaleza descriptiva de esta investigación, se prescinde del consentimiento informado, el cual constituiría el único contacto entre el paciente y el investigador. Se solicitó exención del consentimiento informado debido a que el estudio clínico:
- No involucra más del riesgo mínimo.
- El riesgo principal del estudio es la ruptura de la confidencialidad de la información recolectada.
- Dadas sus características metodológicas (entre ellas, inclusión eventual de pacientes fallecidos o dados de alta), no es factible su realización si no cuenta con la exención solicitada.
- La exención no afecta negativamente los derechos y el bienestar de los pacientes participantes.
- En caso de que se amerite, se le proporcionará al paciente incluido en el estudio la información pertinente una vez finalizado este.

#### **3.9.2 Principio de justicia**

El principio de justicia se basa en el trato igualitario de cada persona con la finalidad de evitar situaciones de desigualdad, discriminación y prejuicio de cualquier índole. Esta investigación no violenta el principio de justicia ya que incluirá todo paciente con diagnóstico de déficit inmunológico primario que se halle en control en las clínicas de inmunodeficiencias, sin discriminación de ningún tipo.

#### **3.9.3 Principio de beneficencia**

Este principio implica la obligación de actuar en beneficio de los demás, promoviendo sus intereses particulares. Este estudio respeta el principio de beneficencia pues la información

que se extraerá de los expedientes clínicos será empleada en beneficio de los usuarios del sistema de salud costarricense con el objetivo de mejorar el abordaje médico y el conocimiento científico.

#### **3.9.4 Principio de no maleficencia**

El principio de no maleficencia se refiere a la abstención de realizar acciones perjudiciales o riesgosas para otros. El riesgo que este estudio conlleva es menor al mínimo; menos de lo que se espera con una consulta mínimo regular. El único riesgo potencial es de la pérdida de la confidencialidad que fue resguardada por el investigador principal mediante la codificación de las hojas de recolección de datos.

Cuando se establece el balance riesgo-beneficio para este estudio, se inclina hacia el beneficio del conocimiento científico.

# **CAPÍTULO IV**



## CAPÍTULO IV

### RESULTADOS

#### Características sociodemográficas

Se finalizó la recolección con un total de 127 pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria, correspondientes a los servicios de inmunología clínica del Hospital México (42 pacientes) y del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia (85 pacientes).

Los nombres que llevan las inmunodeficiencias primarias reportadas en este estudio son concordantes a la clasificación internacional más reciente de las inmunodeficiencias primarias, la IUIS 2017 (21).

Del total de la muestra, 9 pacientes tienen el diagnóstico de inmunodeficiencias mixtas: 2 pacientes tienen 3 tipos diferentes de inmunodeficiencias primarias cada uno, y 7 pacientes tienen 2 tipos diferentes de inmunodeficiencias primarias cada uno.

A continuación, se presentan gráficos y cuadros con los resultados estadísticos de las variables estudiadas en el presente trabajo de investigación.

**Cuadro 3. Características demográficas de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y el HM, en el periodo 2017-2018.**

<b>Variable</b>	<b>Cantidad (n=127)</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Femenino	80	63,0%
Masculino	47	37,0%
<b>Mediana de edad en años (IQR)</b>	37	(26 - 52)
<b>Lugar de procedencia</b>		
San José	73	57,5%
Heredia	14	11,0%
Cartago	13	10,2%
Alajuela	9	7,1%
Extranjero	6	4,7%

Limón	6	4,7%
Puntarenas	4	3,1%
Guanacaste	2	1,6%
<b>Nacionalidad</b>		
Costa Rica	121	95,3%
Nicaragua	4	3,1%
Cuba	1	0,8%
Extranjero sin especificar	1	0,8%
<b>Ocupación</b>		
Ama de casa	18	14,2%
Estudiante	17	13,4%
No profesional	35	27,6%
Pensionado	6	4,7%
Profesional	21	16,5%
Sin datos	30	23,6%

El cuadro anterior muestra la cantidad total de pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria censados en el presente estudio. El 63% de los mismos, corresponde al sexo femenino, para un total de 80 mujeres y el 37% corresponde al sexo masculino, para un total de 47 hombres.

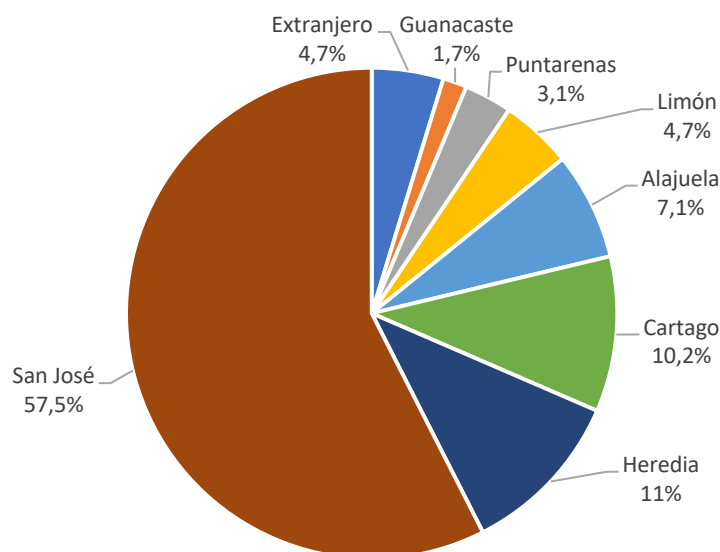
La mediana en años es de 37. Respecto a las provincias de procedencia, la mayor cantidad de los pacientes provienen de San José, siendo esto representado por el 57,5% para un total de 73 pacientes. Continuando las siguientes provincias en orden de frecuencia: Heredia, Cartago, Alajuela, Limón, Puntarenas y en último lugar la provincia de Guanacaste (cálculo por 100.000 habitantes).

Respecto a la nacionalidad, se evidencia un total de 6 pacientes extranjeros, representado por un 4,7%, distribuidos de la siguiente manera: 3.1% son nicaragüenses, 0.8% cubanos y 0.8 % extranjeros sin especificar. La mayoría de los pacientes es de nacionalidad costarricense, representado por el 95,3%.

Respecto a la ocupación laboral de los pacientes, el grupo mayor corresponde a ocupación no profesional, representado por el 27,6%, le continúa en segundo lugar el grupo del cual no se registraron datos de la ocupación, representado por el 23,6%, el tercer lugar lo

domina el grupo de pacientes con profesión universitaria, representado por el 16,5%, el cuarto lugar le corresponde al grupo de pacientes amas de casa, representado por el 14,2%, el quinto y sexto lugar le corresponde al grupo de pacientes con ocupación de estudiantes representado por el 13,4% y el grupo de pensionados representado por el 4,7%, respectivamente.

Se documenta en el gráfico 1 la distribución de los adultos con inmunodeficiencia primaria según su provincia de procedencia. Como se demuestra en el cuadro anterior, la mayor parte de los pacientes proceden de la capital del país, representado por el 57,5%, continúa la provincia de Heredia con 11%, Cartago con 10%, Alajuela con 7,1%, la provincia de Limón se asemeja en porcentaje con los pacientes extranjeros en un 4,7%, continúa la provincia de Puntarenas con 3,1% y la provincia con menos pacientes inmunodeficientes es Guanacaste con 1,7%.



**Gráfico 1. Distribución de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y en el HM, en el periodo 2017-2018, según provincia de procedencia.**

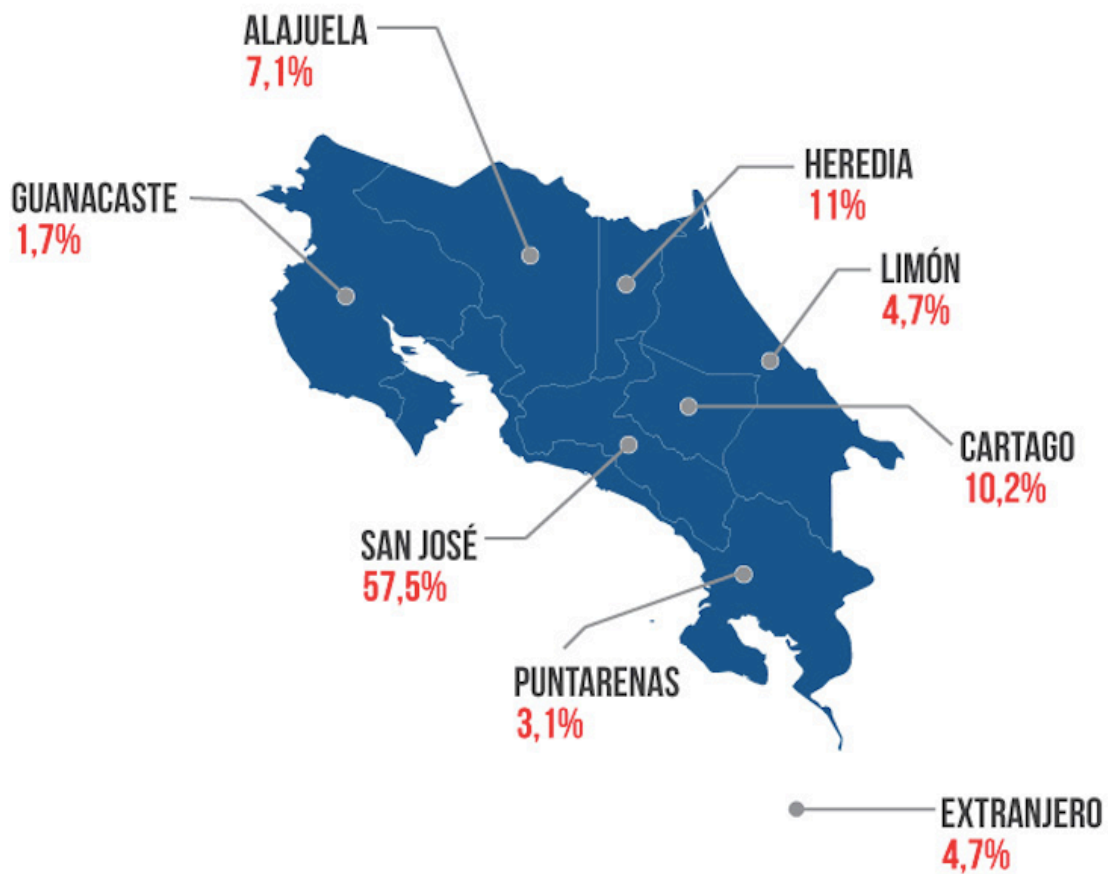


Figura 4. Mapa de Costa Rica con distribución de los pacientes con inmunodeficiencias primarias atendidos en el Hospital México y Hospital Calderón Guardia según provincia de procedencia.

El gráfico 2 muestra la distribución de pacientes según la clasificación de inmunodeficiencia primaria y el sexo. El 63% del total general de las inmunodeficiencias, corresponde al sexo femenino y el 37% al sexo masculino. Respecto a inmunodeficiencias mixtas, se evidencia afectación del 56% de las mujeres y el 44% de los hombres. En el caso del déficit de anticuerpos contra polisacáridos, el 80% corresponde al sexo masculino y el 20% al masculino.

El déficit primario de C3 y C4 pertenece en un 80% al sexo femenino y 20% al masculino, por su parte, el déficit de C3, déficit de C4, así como la MSMD, APECED, SVH, EGC, HIES y candidiasis mucocutánea corresponden en un 100% de afectación del sexo femenino.

Respecto al déficit idiopático de linfocitos TCD4<sup>+</sup>, el 75% concierne al sexo femenino y el 25% al masculino.

El déficit selectivo de IgM se representa por compromiso del 70% del sexo femenino y 30% del masculino.

El déficit de subclases de IgG junto con el angioedema hereditario tipo I, son las únicas dos inmunodeficiencias que su distribución es la misma para ambos sexos, correspondiente al 50% de afectación en cada una.

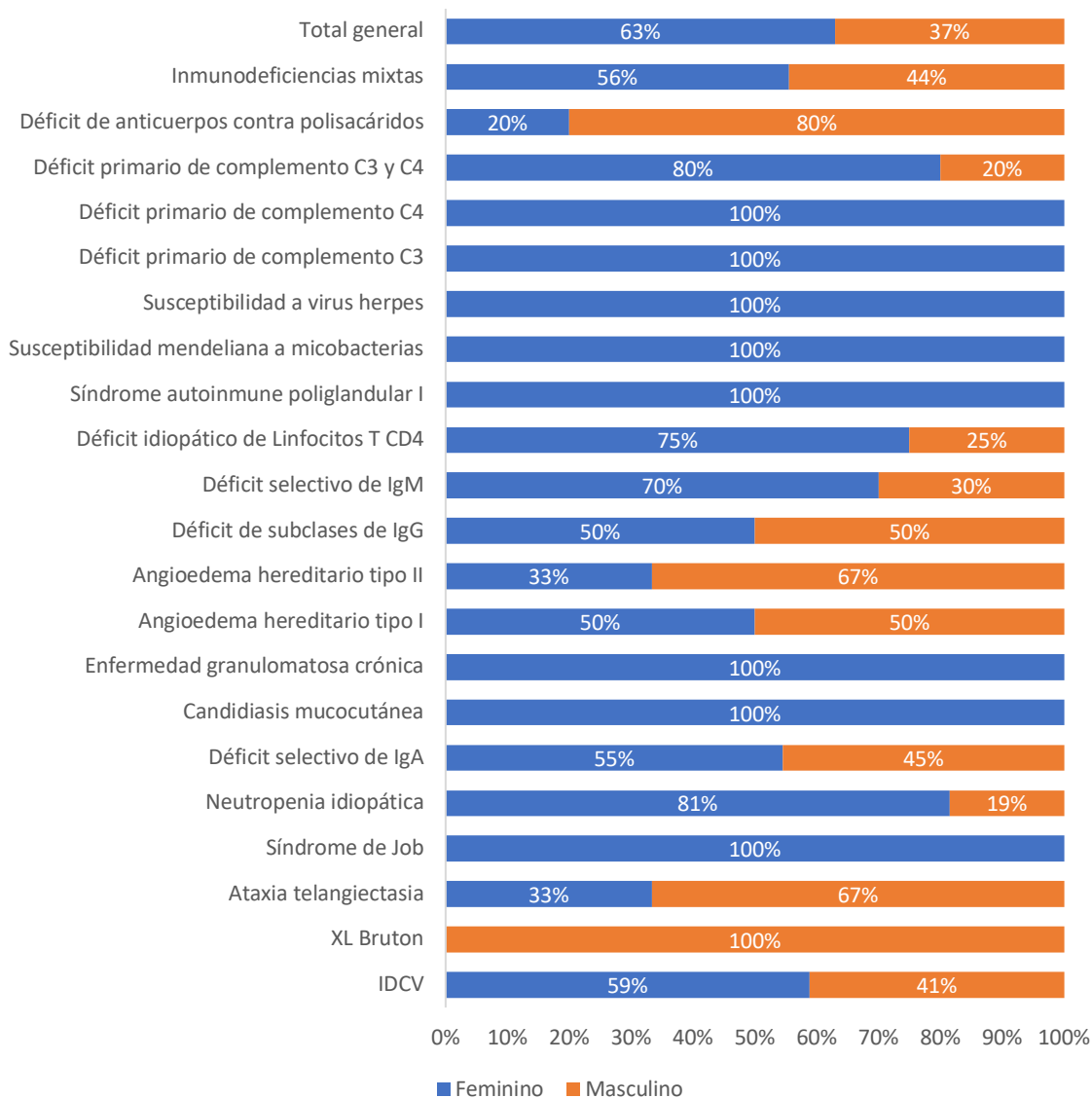
El angioedema hereditario tipo II, tiene afectación en el 33% del sexo femenino y 67% del sexo masculino.

El déficit selectivo de IgA corresponde en un 55% al sexo femenino y 45% al sexo masculino, a su vez, la neutropenia idiopática es representada en un 81% por el sexo femenino y 19% por el sexo masculino.

La ataxia telangiectasia afecta en un 67% al sexo masculino y 33% al sexo femenino.

La IDCV es constituida en un 59% por el sexo femenino y en un 41% por el sexo masculino.

La XLA es la única inmunodeficiencia del estudio clínico que afecta en un 100% al sexo masculino. Cabe señalar, la gran mayoría de inmunodeficiencias es padecida por las mujeres, solamente 4 inmunodeficiencias primarias se documentan ser las más frecuentes en hombres, a mencionar: déficit de anticuerpos contra polisacáridos, angioedema hereditario tipo II, ataxia telangiectasia y XLA, en este último caso, el 100% de la muestra.



**Gráfico 2. Distribución de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y el HM, en el periodo 2017-2018, según clasificación de inmunodeficiencia y sexo.**

**IDCV: Inmunodeficiencia común variable.**

El cuadro 4 presentado a continuación, muestra la distribución de la edad (en el momento de realizar el estudio) de los pacientes con inmunodeficiencias primarias, así como el número de pacientes correspondiente a cada inmunodeficiencia. El diagnóstico de IDP más frecuente es la neutropenia idiopática con un total de 26 pacientes, y una media de edad de 38,8 años, con una edad mínima de 16 años y una máxima de 82 años (IC95% 32,2-45,4). Le continúa en orden de frecuencia, la IDCV con un total de 18 casos, para una media de edad de 45 años, se documenta el paciente más joven con 21 años y el paciente de mayor edad con IDCV, 75 años (IC95% 35,8-54,2).

El tercer diagnóstico más frecuente es el déficit selectivo de IgA, con una media de edad de 34,6 años, con una edad mínima de 17 y máxima de 56 años (IC95% 25,0-44,2).

El cuarto lugar en frecuencia de diagnósticos es representado por dos inmunodeficiencias, el déficit selectivo de IgM y el angioedema hereditario tipo I, con una media en años de 52,0 y 36,4 respectivamente. El paciente más joven con SIgMD corresponde a 19 años y el más longevo con 86 años (IC95% 35,9-68,1). En el caso del AH I, la edad mínima es de 16 años y la máxima de 70 años (IC95% 24,6-48,2).

El quinto lugar es ocupado por inmunodeficiencias mixtas, con una media de edad de 38,4 años. El paciente más joven dentro de esta categoría tiene 15 años y el mayor 60 años (IC95% 27,3-49,6). Cabe destacar que en esta categoría se encuentran 9 pacientes con más de 1 IDP. A continuación, se especifica cada una de ellas:

- DC3, CIN y SPAD
- CIN, DC3 y C4
- C3 y C4, DC1Q
- IDCV, CIN
- MSMD, déficit de complemento no especificado.
- SIgMD, DC3 y C4
- CIN, DC3
- IgGScD, SIgMD, ICL
- SIgAD, AH I

El sexto lugar, continuando el orden de frecuencia, le corresponde a la ataxia telangiectasia, con una media de edad de 23,7 años. El paciente de menor edad posee 20 años y el de mayor edad 26 años (IC95% 21,6-25,7).

El séptimo lugar es compartido por 4 inmunodeficiencias primarias, a mencionar: XLA, DC3, DC3 y C4, SPAD. El octavo lugar le atañe al diagnóstico de déficit idiopático de CD4<sup>+</sup>, con una media en años de 59,5 y un rango de edad entre los 4 pacientes afectados con esta IDP, de 50 a 67 años (IC95% 46,2-72,8).

Continúan en orden de frecuencia el AH II, IgGScD en el mismo nivel que el DC4, y posteriormente el último lugar en frecuencia compartido por las siguientes inmunodeficiencias representadas por 1 paciente en cada enfermedad: CM, APECED, SVH, MSMD, EGC, HIES.



**Cuadro 4. Distribución de la edad en años (en el momento de realizar el estudio) de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y el HM, en el periodo 2017-2018, según clasificación de inmunodeficiencia.**

<i>Inmunodef</i>	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Desviación estándar</i>	<i>IC95%</i>		<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
<i>IDCV</i>	17	45.0	17.9	35.8	54.2	21	75
<i>XLA</i>	5	24.8	4.7	19.0	30.6	18	30
<i>AT</i>	6	23.7	2.0	21.6	25.7	20	26
<i>HIES</i>	1	28.0				28	28
<i>CIN</i>	27	38.8	16.3	32.2	45.4	16	82
<i>SigAD</i>	11	34.6	14.3	25.0	44.2	17	56
<i>CM</i>	1	32.0				32	32
<i>EGC</i>	1	27.0				27	27
<i>AH I</i>	10	36.4	16.5	24.6	48.2	16	70
<i>AH II</i>	3	40.0	13.9	5.5	74.5	24	49
<i>IgGScD</i>	2	37.0	28.3	0.0	291.1	17	57
<i>SigMD</i>	10	52.0	22.5	35.9	68.1	19	86
<i>ICL</i>	4	59.5	8.3	46.2	72.8	50	67
<i>APECED</i>	1	48.0				48	48
<i>MSMD</i>	1	35.0				35	35
<i>SVH</i>	1	44.0				44	44
<i>DC3</i>	5	42.4	10.6	29.2	55.6	28	56
<i>DC4</i>	2	31.5	7.8	0.0	101.4	26	37
<i>DC3-C4</i>	5	45.6	11.3	31.5	59.7	31	59
<i>SPAD</i>	5	57.0	8.8	46.0	68.0	45	67
<i>Mixtas</i>	9	38.4	14.5	27.3	49.6	15	60
<i>Total</i>	127	40.4	16.6	37.4	43.3	15	86

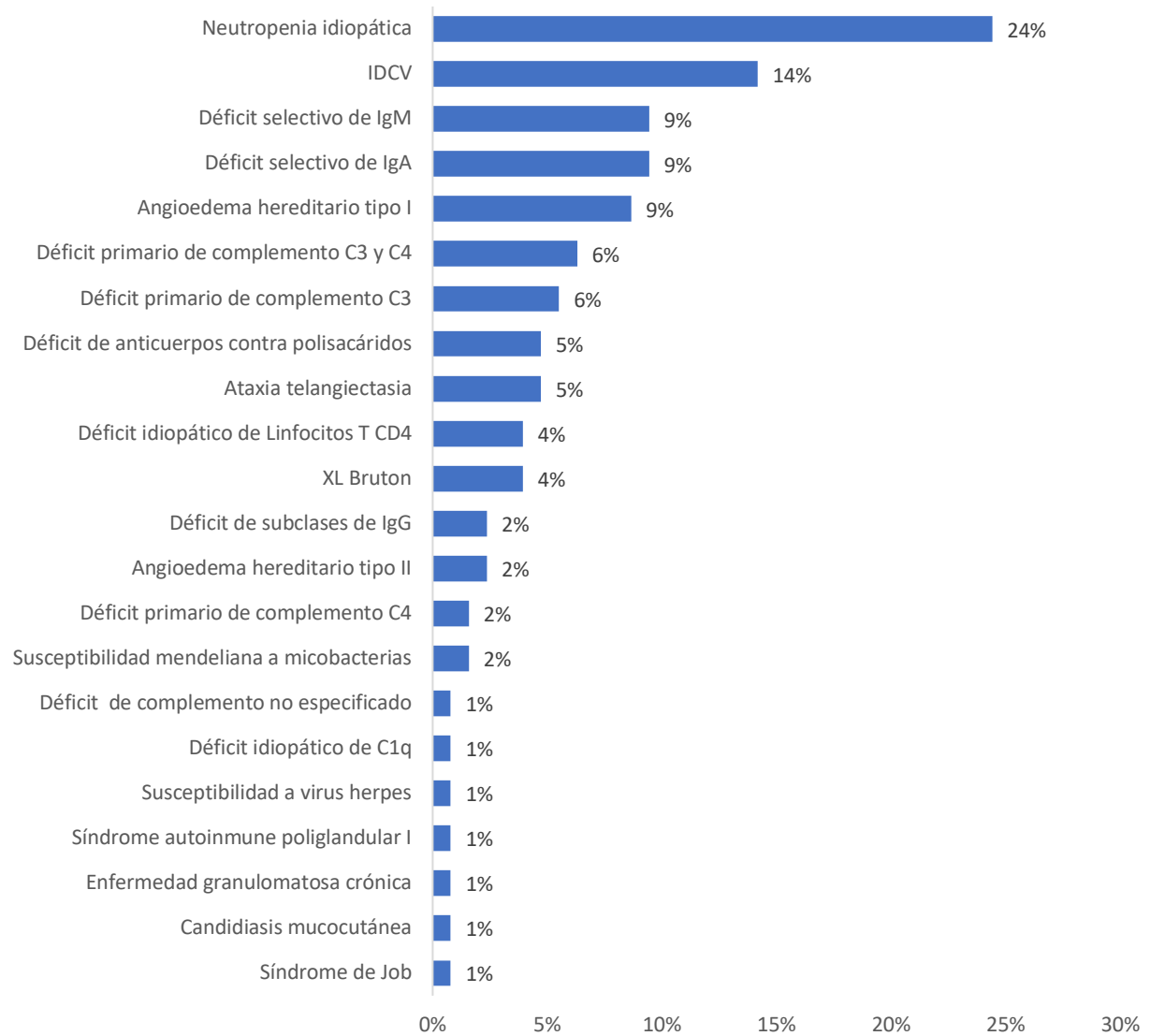
**IDCV:** Inmunodeficiencia común variable, **XLA:** Agammaglobulinemia ligada al X, **AT:** Ataxia telangiectasia, **HIES:** Síndrome de Hiper IgE, **CIN:** Neutropenia idiopática, **SigAD:** Déficit selectivo de IgA, **CM:** Candidiasis mucocutánea, **EGC:** Enfermedad granulomatosa crónica

**AH I:** Angioedema hereditario tipo I, **AH II:** Angioedema hereditario tipo II, **IgGScD:** Déficit de subclases de IgG, **SigMD:** Déficit selectivo de IgM, **ICL:** Déficit idiopático de Linfocitos T CD4<sup>+</sup>, **APECED:** Síndrome autoinmune poliglandular I, **MSMD:** Susceptibilidad mendeliana a micobacterias, **SVH:** Susceptibilidad a virus herpes, **DC3:** Déficit primario de complemento C3, **DC4:** Déficit primario de complemento C4, **DC3-C4:** Déficit primario de complemento C3 y C4, **SPAD:** Déficit de anticuerpos contra polisacáridos.

### **Clasificación diagnóstica**

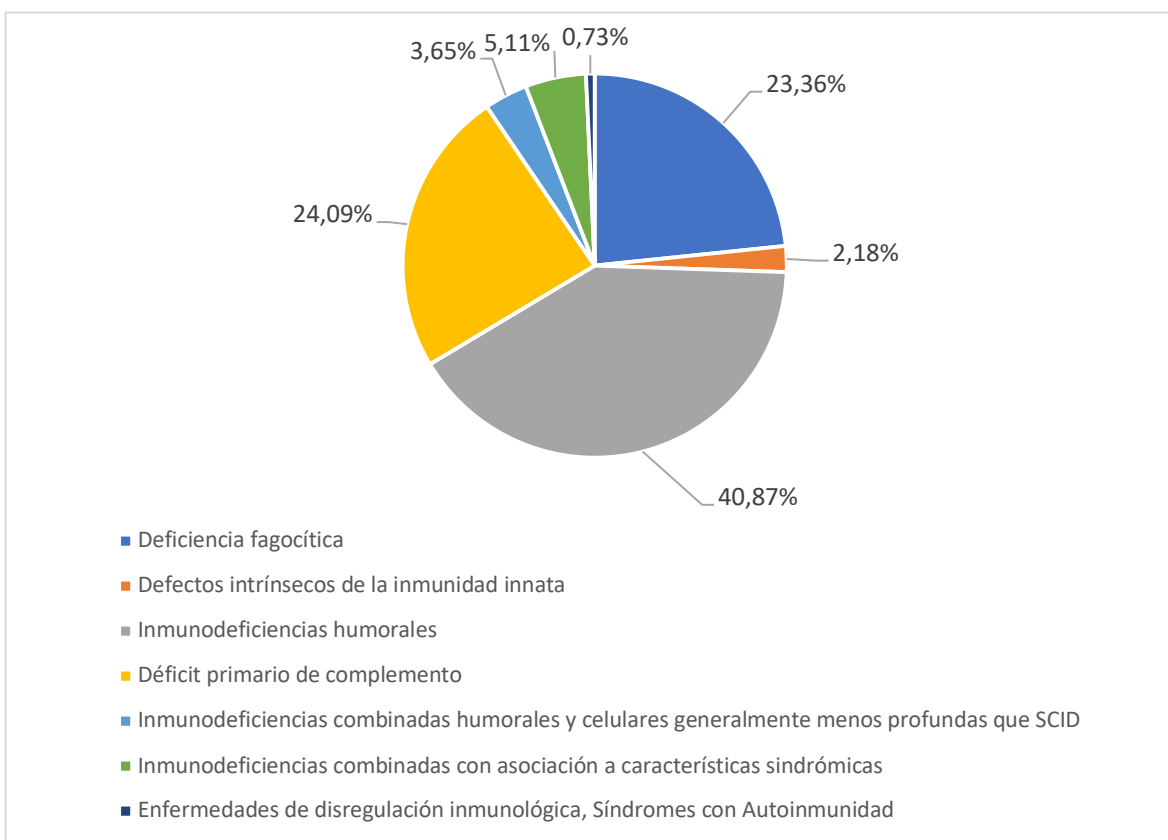
El gráfico 3 documenta la distribución de los pacientes según clasificación de las IDP atendidos en ambos hospitales contemplados en este estudio clínico.

La neutropenia idiopática representa el diagnóstico más frecuente con un 24%, en segundo lugar de frecuencia se encuentra la IDCV con un 14% de frecuencia y el tercer lugar es compartido por tres IDP, a mencionar: déficit selectivo de IgM, déficit selectivo de IgA y angioedema hereditario tipo I. El déficit primario de complemento C3 y C4 así como C3 de manera aislada, se posicionan igualando el tercer lugar. El cuarto lugar concierne al SPAD y a la ataxia telangiectasia, con una representación de 5% cada uno. En quinta posición se encuentra el ICL junto a la XLA con un 4% cada uno. El sexto lo obtuvieron cuatro IDP de manera simultánea: IgGScD, AH II, DC4, MSMD, todas representados por un 2%. Y el último lugar es conformado por las siguientes cinco inmunodeficiencias primarias: DC1q, déficit no especificado de complemento, SVH, APECED, EGC, CM y HIES.



**Gráfico 3. Distribución de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y el HM, en el periodo 2017-2018, según clasificación de inmunodeficiencia.**

El gráfico 4 muestra la distribución del total de pacientes con inmunodeficiencias primarias de los Hospitales México y Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia según la casificación de la IUIS 2017 por grupo de inmunodeficiencia. Se documenta que la mayor parte de IDP corresponde a las inmunodeficiencias humorales en un 40,87%, en segundo lugar se encuentra las deficiencias de complemento incluyendo al AH I y II para un total de 24,09%. En tercer lugar continuando el orden de frecuencia, se evidencia a las deficiencias fagocíticas para un total de 23,36%. El grupo de IDP menos frecuente es el correspondiente a enfermedades de disregulación inmunológica en un 0,73%.



**Gráfico 4. Distribución de los adultos con inmunodeficiencias primarias atendidos en el HCG y el HM, en el periodo 2017-2018, según clasificación fenotípica de inmunodeficiencias de acuerdo con la IUIS 2017.**

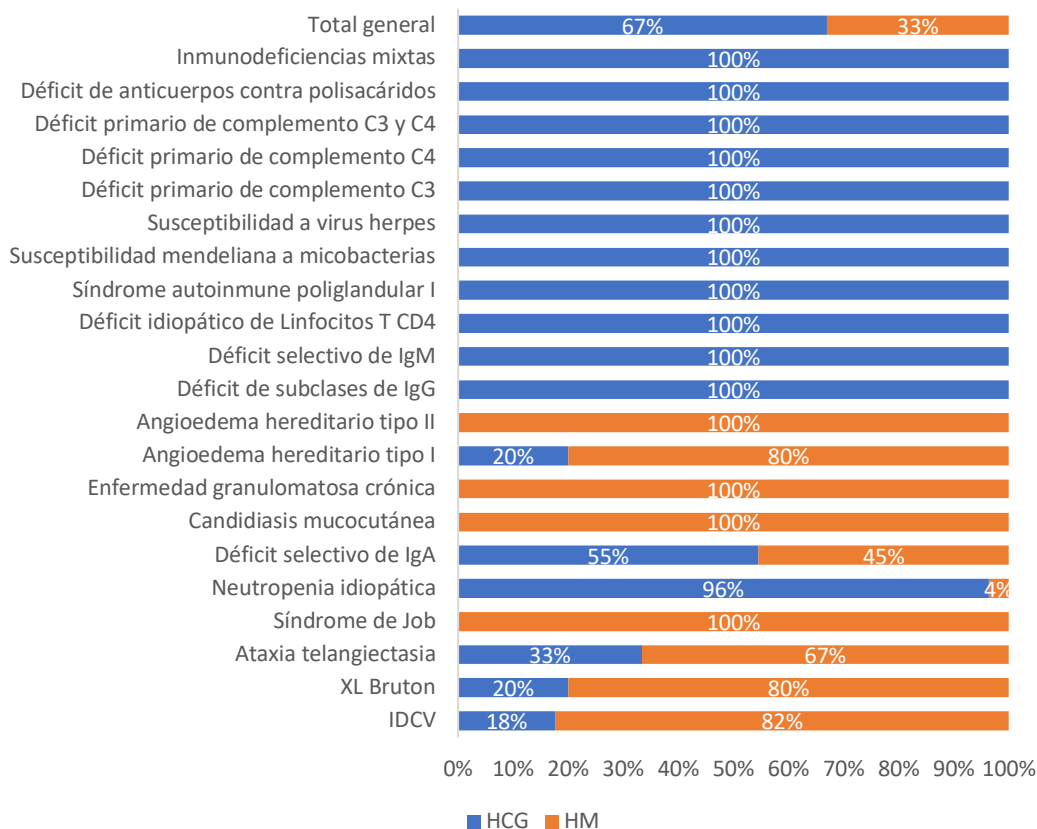
Con respecto a la distribución de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y el HM, según tipo de inmunodeficiencia primaria y hospital donde son atendidos, se documentó de manera general que la mayor cantidad de pacientes pertenece al HCG, siendo representado por un 67% versus 33% del HM (ver gráfico 5).

El HCG posee de manera exclusiva el diagnóstico de diez inmunodeficiencias primarias, a mencionar: MSMD, SVH, DC3, DC4, DC3 y C4, ICL, APECED, déficit selectivo de IgM, déficit de subclases de IgG, y déficit de anticuerpos contra polisacáridos. En el HCG prevalecen sobre el HM el déficit selectivo de IgA y la neutropenia idiopática.

Por su parte, el HM posee de manera exclusiva el diagnóstico de cuatro inmunodeficiencias primarias: el AH II, EGC, candidiasis mucocutánea y el HIES.

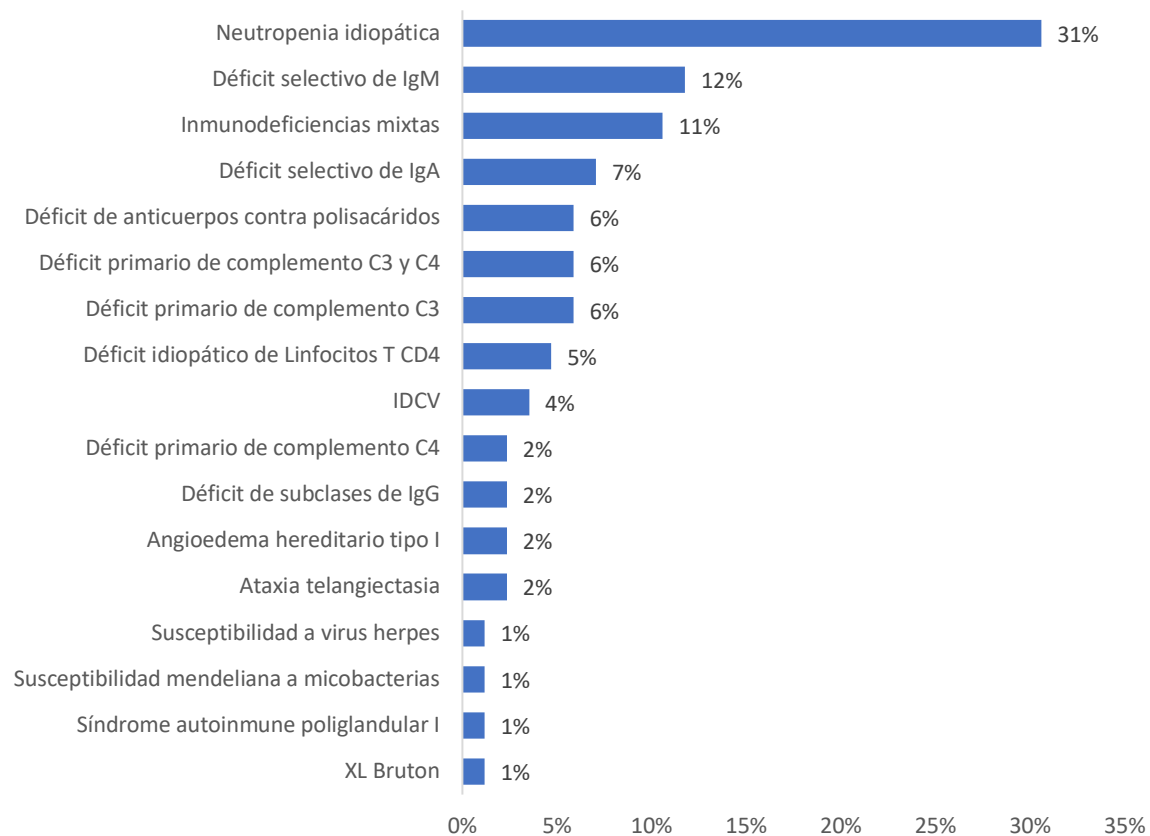
En el HM predominan sobre el HCG cuatro inmunodeficiencias primarias: ataxia telangiectasia (67%), IDCV (82%), XLA (80%) y angioedema hereditario tipo I (80%).

En el HCG prevalecen sobre el HM el déficit selectivo de IgA y la neutropenia idiopática.



**Gráfico 5. Distribución de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y el HM, en el periodo 2017-2018, según clasificación de inmunodeficiencia y hospital donde son atendidos.**

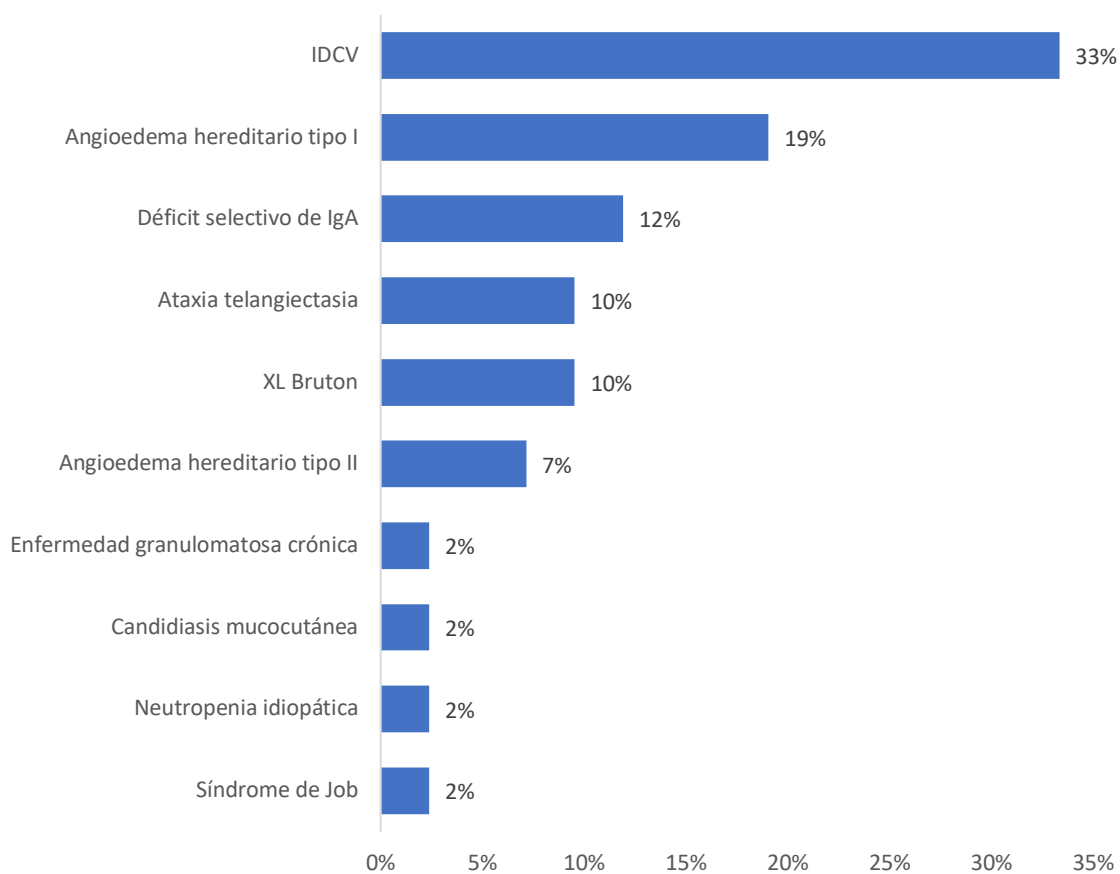
En el gráfico 6 se evidencia la distribución de pacientes según diagnóstico de inmunodeficiencia primaria, atendidos en el HCG. Se demuestra un total de 17 inmunodeficiencias primarias, dentro de las cuales, hay pacientes a quienes se les ha otorgado el diagnóstico de más de una IDP. El diagnóstico más prevalente fue la neutropenia idiopática (31%), en segundo lugar el SIgMD (12%) y en tercer lugar los pacientes con más de una IDP (11%). Las IDP de menor incidencia fueron la susceptibilidad a virus herpes, la susceptibilidad mendeliana a micobacterias, APECED y XLA representadas por un 1%.



**Gráfico 6. Distribución de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG, en el periodo 2017-2018, según clasificación de inmunodeficiencia primaria.**

El gráfico 7 muestra la distribución de pacientes según diagnóstico de inmunodeficiencia primaria, atendidos en el HM. Se documenta un total de 10 inmunodeficiencias primarias. A diferencia del HCG, no se encontraron pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencias mixtas.

El diagnóstico más prevalente fue la IDCV (33%), en segundo lugar el AH I (19%) y en tercer lugar el SIgAD (12%). El diagnóstico con menos prevalencia fue el HIES (2%).

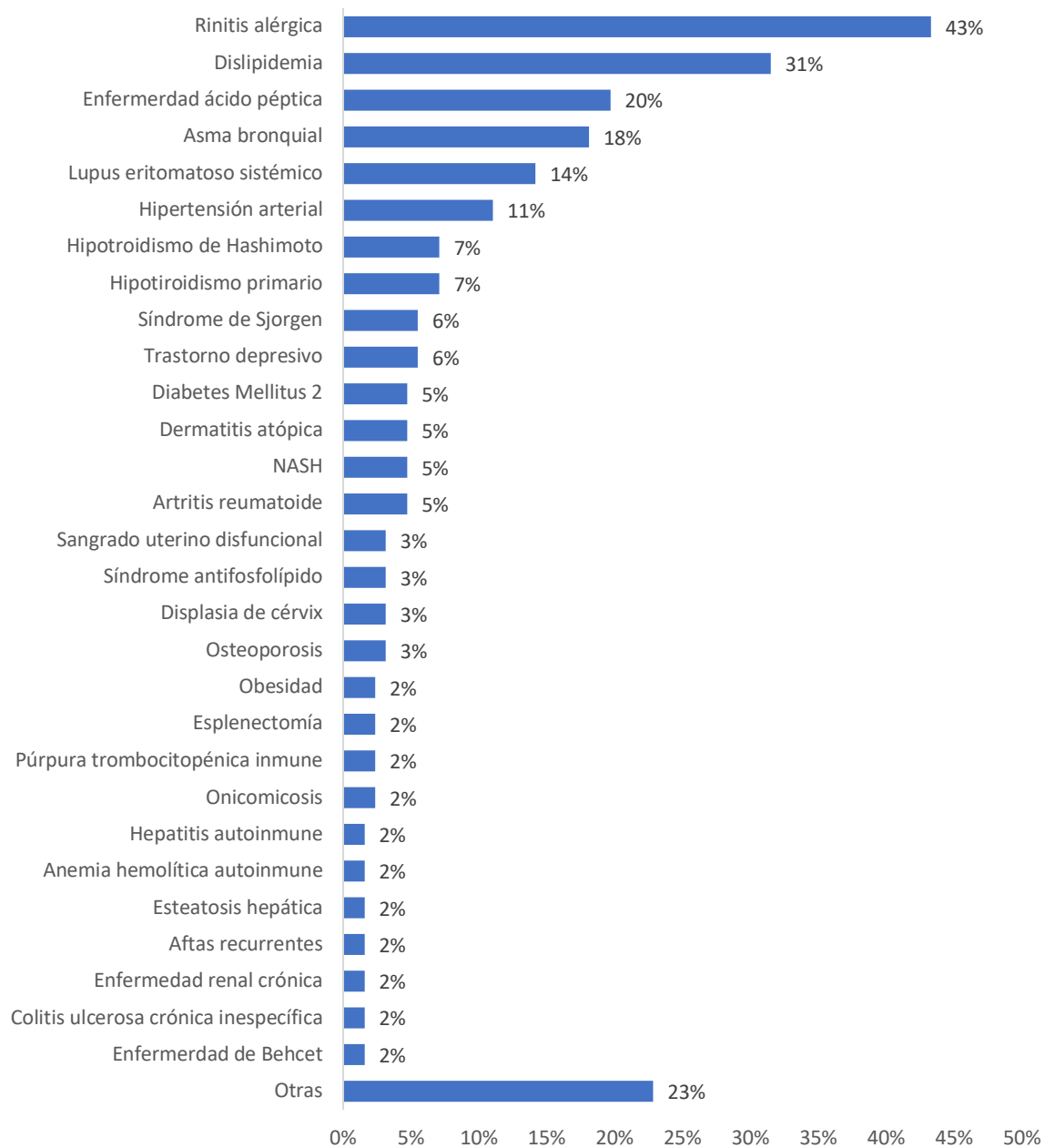


**Gráfico 7. Distribución de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HM, en el periodo 2017-2018, según clasificación de inmunodeficiencia.**

### **Características Clínicas**

Se presenta en el gráfico 8 la distribución de adultos con inmunodeficiencias primarias atendidos en ambos hospitales según las comorbilidades asociadas. Se documentó que la enfermedad concomitante más frecuente a las IDP es la rinitis alérgica (43%), seguida por la dislipidemia (31%), y en tercer lugar otras comorbilidades (23%) a mencionar: síndrome de Evans, esclerosis múltiple, vasculitis de pequeño vaso, espondilitis anquilosante, urticaria, dermatitis atópica, enfermedad celiaca, proctitis inespecíficas, ileítis crónica, enfermedad de Whipple, cáncer gástrico, linfoma no Hodgkin, melanoma maligno, desnutrición, sarcoidosis ganglionar, metaplasia intestinal, toxicomanías, esferocitosis, miocardiopatía hipertrófica y dilatada, trombofilia idiopática.





**Gráfico 8. Distribución de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y en el HM, en el periodo 2017-2018, según comorbilidad asociada.**

En cuanto a la distribución de los adultos con IDP y la relación entre comorbilidades y clasificación de inmunodeficiencia, se evidenció la presencia de comorbilidades en todas las IDP, excepto en un paciente con MSMD. A continuación se indicará la comorbilidad más frecuente para cada inmunodeficiencia primaria:

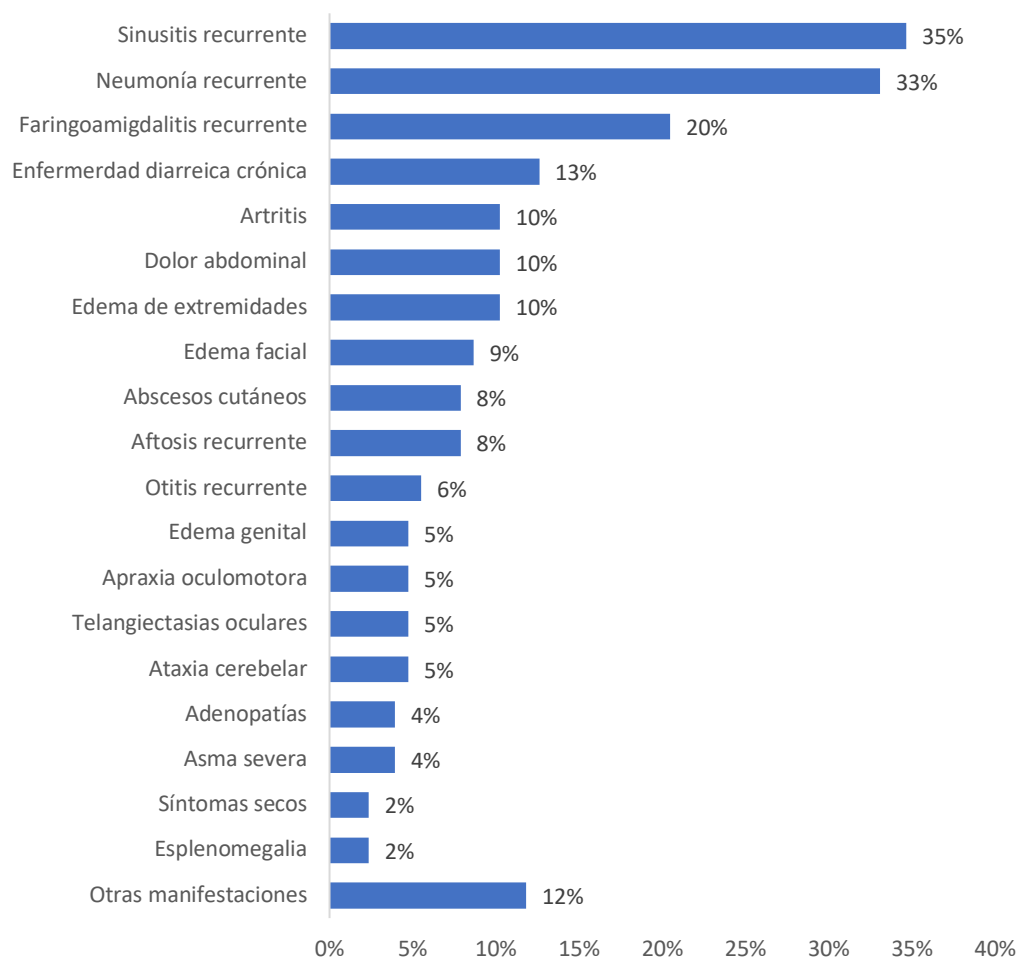
- IDCV: rinitis alérgica.
- XLA: rinitis alérgica.
- AT: dislipidemia.
- HIES: rinitis alérgica y asma bronquial.
- CIN: rinitis alérgica.
- SIgAD: rinitis alérgica.
- CM: LES, hipotiroidismo y dermatitis atópica.
- EGC: enfermedad ácido péptica, condilomatosis vulvar.
- AH I: dislipidemia.
- AH II: rinitis alérgica, dislipidemia y asma bronquial.
- IgGScD: rinitis alérgica y asma bronquial.
- SIgMD: rinitis alérgica.
- ICL: dislipidemia, enfermedad ácido péptica, asma bronquial, HTA y diabetes mellitus tipo 2.
- MSMD: sin comorbilidades
- SVH: rinitis alérgica, hipotiroidismo de Hashimoto.
- DC3:LES
- DC4: rinitis alérgica, LES, Sd. Sjögren, artritis reumatoide.
- DC3-DC4: LES
- SPAD: rinitis alérgica.

**Cuadro 5. Distribución de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y en el HM, en el periodo 2017-2018, según comorbilidades y tipo de inmunodeficiencia.**

<i>Comorbilidades</i>	<i>IDCV</i>	<i>XLA</i>	<i>AT</i>	<i>HIES</i>	<i>CIN</i>	<i>SigAD</i>	<i>CM</i>	<i>EGC</i>	<i>AH I</i>	<i>AH II</i>	<i>IgGScD</i>	<i>SigMD</i>	<i>ICL</i>	<i>APECED</i>	<i>MSMD</i>	<i>SVH</i>	<i>DC3</i>	<i>DC4</i>	<i>DC3-C4</i>	<i>SPAD</i>	<i>Mixtas</i>
<i>Rinitis alérgica</i>	8	5	0	1	13	7	0	0	2	1	2	5	0	0	0	1	1	1	2	3	3
<i>Dislipidemia</i>	5	1	5	0	6	2	0	0	3	1	1	2	2	1	0	0	4	0	1	2	4
<i>Enfermedad ácido péptica</i>	1	1	0	0	2	2	0	1	1	0	1	4	2	0	0	0	4	1	2	0	3
<i>Asma bronquial</i>	4	2	0	1	3	2	0	0	1	1	2	1	2	0	0	0	0	0	0	1	3
<i>Lupus eritomatoso sistémico</i>	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	5	1	4	1	3
<i>Hipertensión arterial</i>	3	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	3	2	0	0	0	0	0	0	2	1
<i>Hipotiroidismo primario</i>	1	0	1	0	0	3	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1
<i>Hipotiroidismo de Hashimoto</i>	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	2	1	1	0	1	1	0	0	1	0
<i>Trastorno depresivo</i>	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	1	0	0	1	0	0	0	0
<i>Síndrome de Sjorgen</i>	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	1	0	0	0
<i>Artritis reumatoide</i>	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0
<i>NASH</i>	0	0	3	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>Dermatitis atópica</i>	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0
<i>Diabetes Mellitus 2</i>	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	1	0
<i>Osteoporosis</i>	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
<i>Displasia de cérvix</i>	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0

<i>Comorbilidades</i>	<i>IDCV</i>	<i>XLA</i>	<i>AT</i>	<i>HIES</i>	<i>CIN</i>	<i>SigAD</i>	<i>CM</i>	<i>EGC</i>	<i>AH I</i>	<i>AH II</i>	<i>IgGScD</i>	<i>SigMD</i>	<i>ICL</i>	<i>APECED</i>	<i>MSMD</i>	<i>SVH</i>	<i>DC3</i>	<i>DC4</i>	<i>DC3-C4</i>	<i>SPAD</i>	<i>Mixtas</i>
<i>Síndrome antifosfolípido</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	2	0	0
<i>Sangrado uterino disfuncional</i>	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
<i>Onicomiosis</i>	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Púrpura trombocitopénica inmune</i>	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Esplenectomía</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Obesidad</i>	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>Enfermedad de Behcet</i>	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Colitis ulcerosa crónica inespecífica</i>	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Enfermedad renal crónica</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>Aftas recurrentes</i>	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Esteatosis hepática</i>	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
<i>Anemia hemolítica autoinmune</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
<i>Hepatitis autoinmune</i>	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Otras comorbilidades</i>	5	0	1	0	1	4	0	1	1	0	0	6	1	0	0	0	1	0	3	0	5
<b>Total de sujetos</b>	<b>17</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>27</b>	<b>11</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>10</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>10</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>9</b>

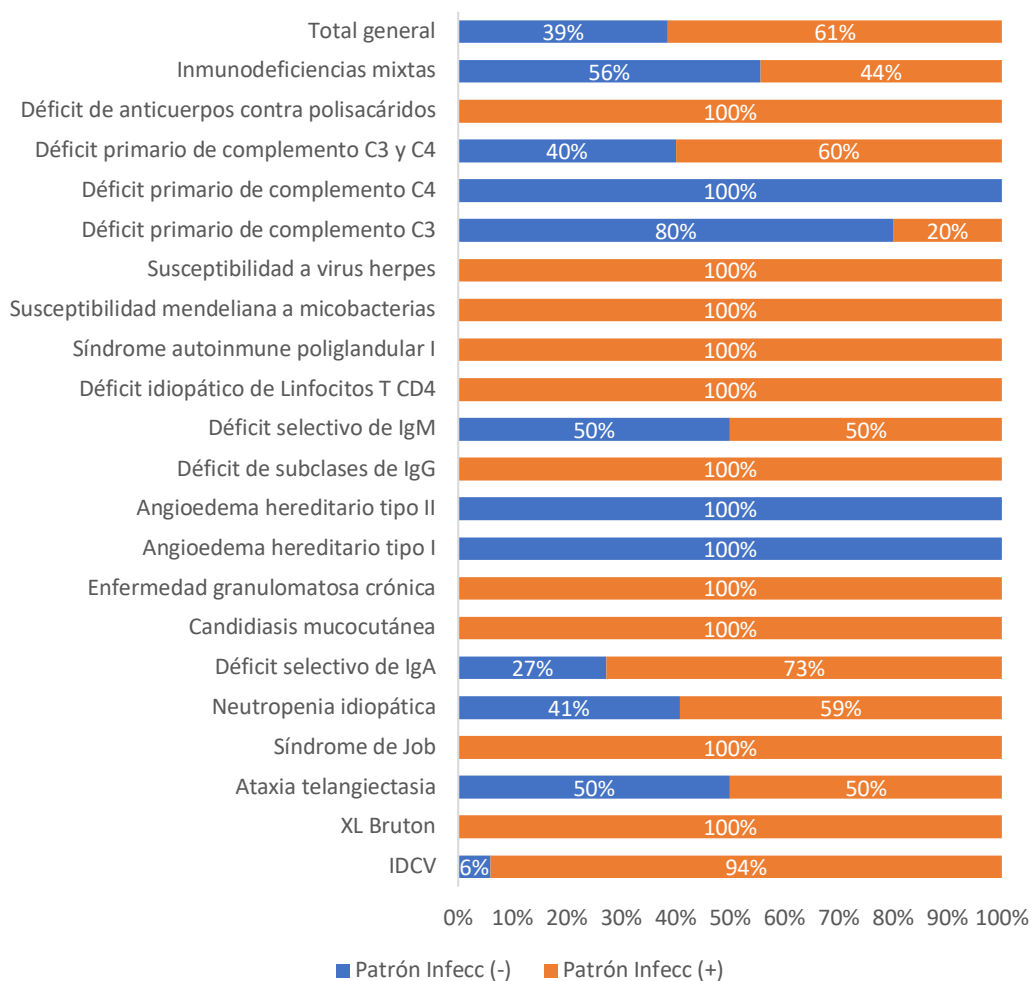
El gráfico 9 muestra la distribución de adultos con IDP según las manifestaciones clínicas al inicio de la inmunodeficiencia. Se demostró que las cuatro manifestaciones clínicas más frecuentes son: sinusitis crónica en un 35%, seguido por la neumonía recurrente (33%), en tercer lugar la faringoamigdalitis recurrente (20%) y en cuarto lugar la enfermedad diarreica crónica (13%). Cabe resaltar que otras manifestaciones se refiere a: meningitis, herpes nasolabial recurrente, enfermedad por citomegalovirus, vitiligo, edema glótico, encefalitis viral, bacteriemia, candidiasis orofaríngea, candidiasis vaginal y abscesos epidurales en columna vertebral.



**Gráfico 9. Distribución de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y en el HM, en el periodo 2017-2018, según manifestaciones clínicas al inicio de la IDP.**

En el gráfico 10 se evidencia la distribución de los adultos con IDP de ambos hospitales según la clasificación de inmunodeficiencia primaria y el patrón típico de infección de acuerdo con el “Jeffrey Model Foundation”. Se observa que del total general, el 61% de los pacientes cumplen con un patrón típico de infección.

Se mencionan las inmunodeficiencias en las cuales no se cumple el patrón típico de infección: pacientes con más de 1 IDP (56%), déficit de C4 (100%), déficit de C3 (80%). En el caso de ataxia telangiectasia y déficit selectivo de IgM, se revela que la presencia del patrón típico de infección iguala a la ausencia del mismo.



**Gráfico 10. Distribución de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y en el HM, en el periodo 2017-2018, según clasificación de inmunodeficiencia y patrón típico de infección.**

En el cuadro 6 se observan los agentes patógenos aislados en las distintas enfermedades infecciosas que han presentado los pacientes según la clase de IDP. Para cada diagnóstico de inmunodeficiencia primaria se menciona el número de pacientes en los cuales se documentó la presencia de patógenos infecciosos como causantes de enfermedad. IDCV: 7 pacientes, XLA: 2 pacientes, HIES: 1 paciente, CIN: 3 pacientes, SIgAD: 2 pacientes, CM: 1 paciente, EGC: 1 paciente, AH II: 1 paciente, SIgMD: 3 pacientes, ICL: 3 pacientes, APECED: 1 paciente, MSMD: 1 paciente, SVH: 1 paciente, DC3 y DC4: 1 paciente, SPAD: 2 pacientes e inmunodeficiencias mixtas: 1 paciente.

**Cuadro 6. Distribución de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y en el HM, en el periodo 2017-2018, según la clasificación de inmunodeficiencia y patógeno infeccioso.**

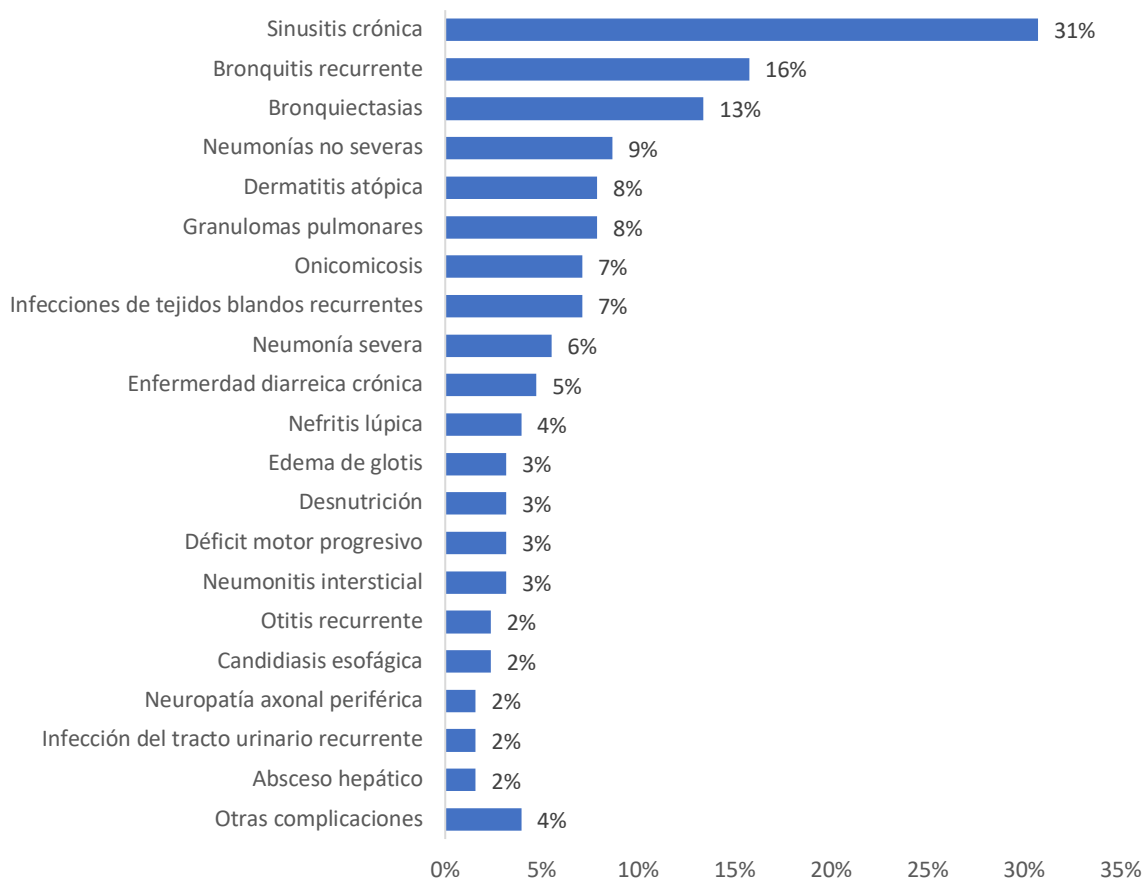
Inmunodeficiencia / patógeno aislado	Total
<b>IDCV</b>	<b>17</b>
<i>C. albicans</i>	1
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1
<i>H. influenzae, M. catarrhalis</i>	1
SAMR	1
SAMR / <i>H.parainfluenzae</i>	1
<i>Strongyloides stercoralis</i>	1
<i>Trichophyton rubrum, C.albicans</i>	1
<b>XL Bruton</b>	<b>5</b>
<i>S. pneumoniae, H. influenzae</i>	1
<i>S.pneumoniae</i>	1
<b>Síndrome de Job</b>	<b>1</b>
<i>Trichophyton rubrum</i>	1
<b>Neutropenia idiopática</b>	<b>27</b>
<i>M.tuberculosis</i> (en la infancia)	1
Virus Epstein Barr	1
VVZ	1
<b>Déficit selectivo de IgA</b>	<b>11</b>
<i>E.histolytica</i>	1
SAMR	1
<b>Candidiasis mucocutánea</b>	<b>1</b>
<i>C. albicans</i>	1

<b>Inmunodeficiencia / patógeno aislado</b>	<b>Total</b>
<b>Enfermedad granulomatosa crónica</b>	<b>1</b>
<i>SAMR, P. aeruginosa, C. albicans</i>	1
<b>Angioedema hereditario tipo II</b>	<b>3</b>
<i>Malassezia sp.</i>	1
<b>Déficit selectivo de IgM</b>	<b>10</b>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	2
<i>Histoplasma capsulatum</i>	1
<b>Déficit idiopático de Linfocitos T CD4</b>	<b>4</b>
<i>Aspergillus</i>	1
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1
<i>Cryptococcus neoformans, SAMS</i>	1
<b>Síndrome autoinmune poliglandular I</b>	<b>1</b>
<i>C. albicans</i>	1
<b>Susceptibilidad mendeliana a micobacterias</b>	<b>1</b>
<i>Mycobacterium leprae,</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1
<b>Susceptibilidad a virus herpes</b>	<b>1</b>
Virus Epstein Barr	1
<b>Déficit primario de complemento C3 y C4</b>	<b>5</b>
Citomegalovirus	1
<b>Déficit de anticuerpos contra polisacáridos</b>	<b>5</b>
<i>Salmonella typhi</i>	1
<i>SAMS</i>	1
<b>Inmunodeficiencias mixtas</b>	<b>9</b>
<i>Mycobacterium lepromatosis</i>	1

**SAMR:** Staphylococcus aureus resistente a meticilina, **SAMS:** Staphylococcus aureus sensible a meticilina.



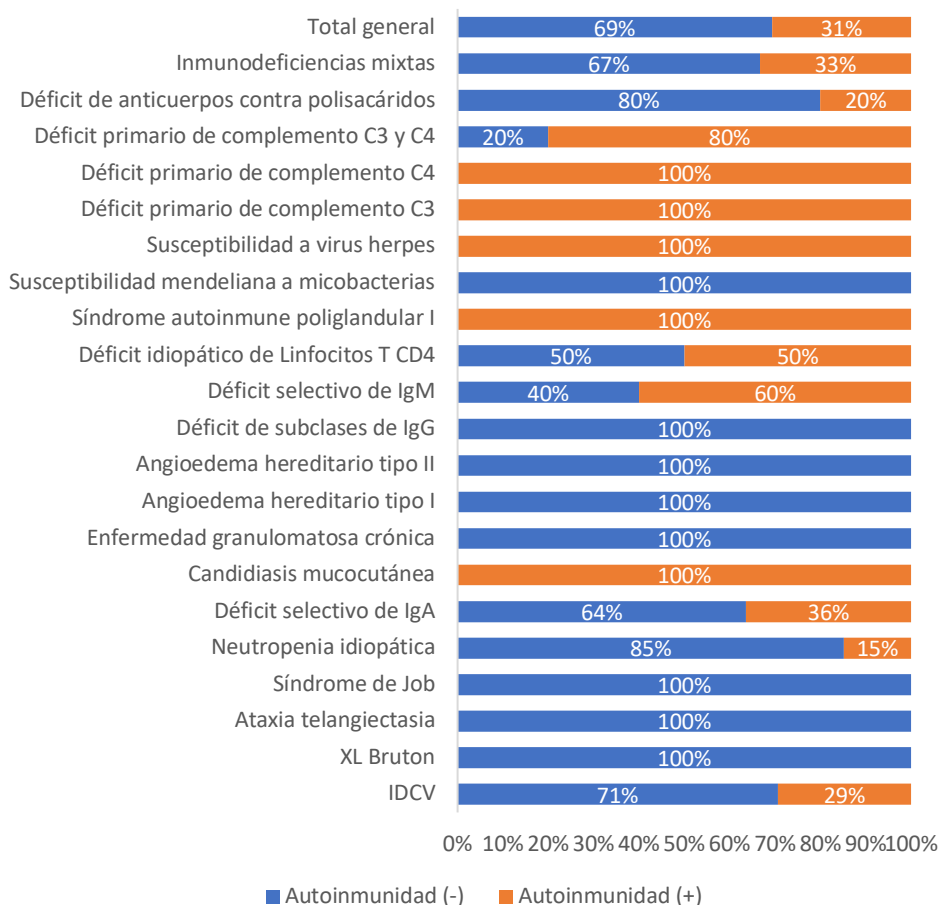
En el gráfico 11 se muestra la distribución de los adultos con inmunodeficiencias primarias y complicaciones orgánicas secundarias a las mismas. La complicación más frecuente es la sinusitis crónica (31%), en segundo lugar la bronquitis recurrente (16%) y en tercer lugar las bronquiectasias (13%). La complicación menos recurrente fue el absceso hepático. El 4% correspondiente a otras complicaciones hace referencia a candidiasis oronasal, escleritis, listesis de columna vertebral.



**Gráfico 11. Distribución de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y en el HM, en el periodo 2017-2018, según tipo de complicación.**

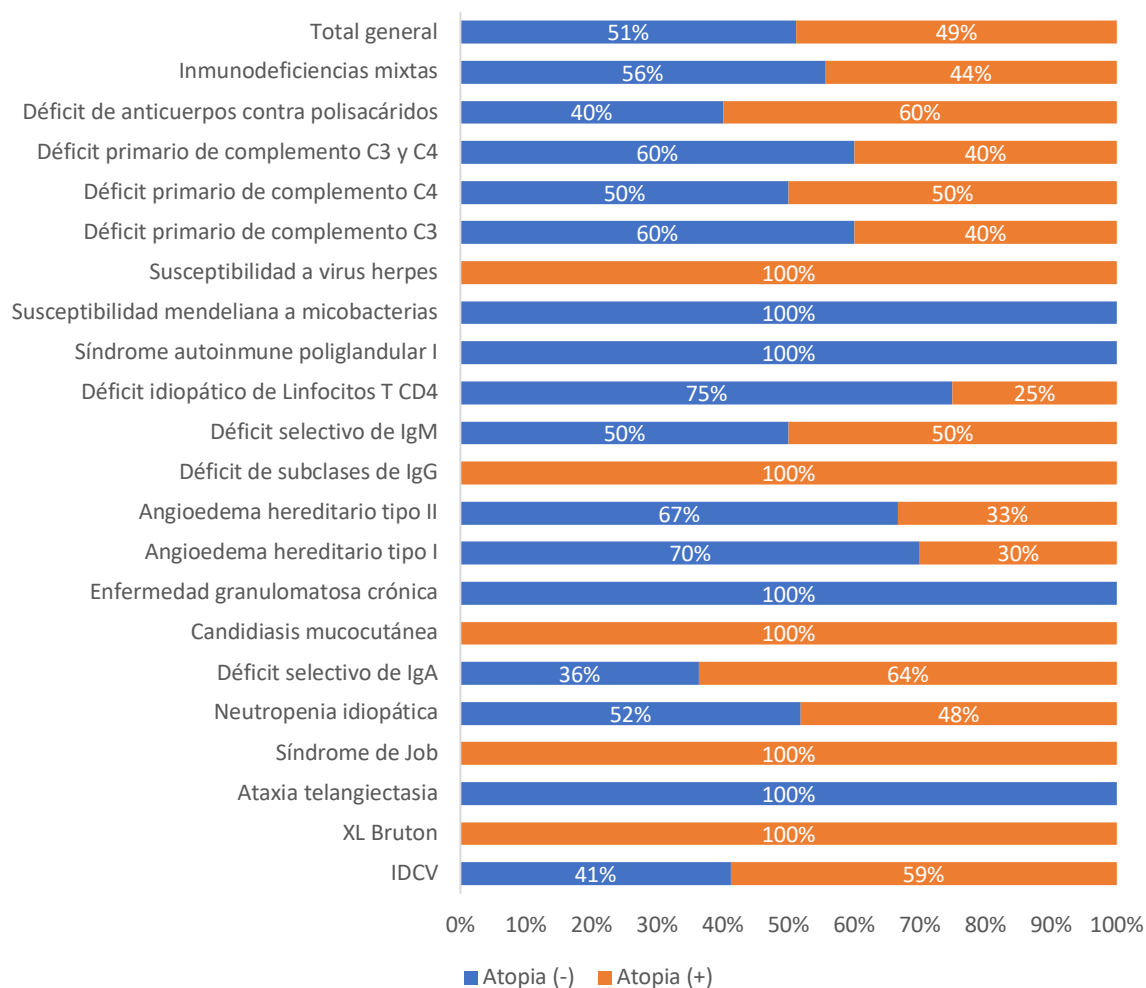
A continuación, el gráfico 12 muestra la distribución de los pacientes con IDP y asociación a enfermedades autoinmunes. Se documenta que del total general, un 69% de los pacientes poseen una o más enfermedades autoinmunes, mientras que un 31% no tienen presencia de estas enfermedades. Las IDP que no se relacionan a enfermedades autoinmunes en el presente estudio son: MSMD, IgGScD, AH I, AH II, EGC, HIES, AT, XLA. Por su parte, las IDP que poseen la mayor incidencia de enfermedades autoinmunes son: DC3 (100%), DC4 (100%), DC3 y C4 (80%), SVH (100%), APECED (100%), CM (100%), SIgMD (60%). El ICL se asocia a autoinmunidad en 50% de los casos.

Los diagnósticos de IDP que se asocian a enfermedades autoinmunes, pero no en la mayor parte de sus casos son: SPAD, SIgAD, CIN, IDCV e inmunodeficiencias mixtas.



**Gráfico 12. Distribución de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y en el HM, en el periodo 2017-2018, según tipo de inmunodeficiencia y presencia de autoinmunidad.**

En el gráfico 13 se muestra la distribución de pacientes con IDP y la presencia de atopia. De acuerdo con el total general un 49% de los pacientes tienen alguna manifestación atópica. En todas se documenta asociación, excepto en la MSMD, APECED, EGC y AT, se demuestra a su vez la asociación de un 100% en el caso de SVH, IgGScD, CM, HIES y XLA. Las IDP en las que predomina la presencia de atopia son SPAD (60%), SIgAD (64%) e IDCV (59%). En las inmunodeficiencias no mencionadas se muestra asociación con atopia en un menor porcentaje.



**Gráfico 13. Distribución de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y en el HM, en el periodo 2017-2018, según tipo de inmunodeficiencia y presencia de atopia.**

### **Distribución de los adultos con inmunodeficiencia primaria y presencia de neoplasia**

Con respecto a la distribución de pacientes con IDP y asociación a neoplasias; en esta investigación se documenta que del total general de pacientes solamente un 6% asocian neoplasias. Las IDP que presentan este tipo de asociación son déficit primario de C4 (50%), inmunodeficiencias mixtas (22%), déficit primario de C3 (20%), déficit primario de C3 y C4 (20%), déficit de anticuerpos contra polisacáridos (20%), neutropenia idiopática (4%) e inmunodeficiencia común variable (6%).

### **Distribución de los adultos con inmunodeficiencia primaria y uso de gammaglobulina**

En cuanto al uso de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) en los pacientes del presente estudio, se muestra que solamente un 17% del total general utilizan IgIV como terapia sustitutiva para su inmunodeficiencia; distribuido en las siguientes IDP: XLA (100%), IDCV (88%), HIES (100%) y déficit selectivo de IgM (10%).

La media de la dosis utilizada en gramos, con régimen de administración cada cuatro semanas en los pacientes con IDCV se reportó en 26,4 gramos (g), con una dosis mínima de 18 g y máxima de 48 g (no se dispone de las dosis calculadas por kilogramo de peso). En los pacientes con XLA la dosis media fue de 30 g, con una dosis mínima de 24 g y máxima de 36 g. Tanto en el HIES como en el SIgMD, la dosis media fue de 24 g, con una dosis única para ambos de 24 g.

### **Distribución de los adultos con inmunodeficiencia primaria y uso de profilaxis farmacológica antimicrobiana**

En lo referente al uso de profilaxis farmacológica antimicrobiana en los pacientes del presente estudio, se documentó que solamente un 13% (17 pacientes) del total se encuentra con tratamiento profiláctico crónico. En el caso de SVH, APECED, CM y EGC, el 100% de los pacientes se encuentra bajo régimen profiláctico con aciclovir, fluconazol, itraconazol y TMP SMX, respectivamente. Por otra parte, los pacientes con las siguientes IDP, aunque no todos los casos, se encuentran también con profilaxis antimicrobiana: déficit idiopático de LT CD4<sup>+</sup> (25%), déficit selectivo de IgA (9%), neutropenia idiopática (7%), ataxia telangiectasia (33%), XLA (20%) e IDCV (24%).

El cuadro 7 muestra la distribución de los pacientes según la clasificación de inmunodeficiencia primaria y el tratamiento farmacológico profiláctico prescrito en cada caso. La inmunodeficiencia primaria con mayor cantidad de casos bajo tratamiento profiláctico es la IDCV.

**Cuadro 7. Distribución de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y en el HM, en el periodo 2017-2018, según la clasificación de inmunodeficiencia y profilaxis antimicrobiana.**

<b>Inmunodeficiencia / tipo de profilaxis</b>	<b>N</b>
<b>IDCV</b>	<b>4</b>
Fluconazol, TMP-SMX	1
TMP-SMX	3
<b>XL Bruton</b>	<b>1</b>
Amoxicilina	1
<b>Ataxia telangiectasia</b>	<b>2</b>
TMP-SMX	2
<b>Neutropenia idiopática</b>	<b>2</b>
Amoxicilina	1
TMP-SMX	1
<b>Déficit selectivo de IgA</b>	<b>1</b>
TMP-SMX	1
<b>Candidiasis mucocutánea</b>	<b>1</b>
Fluconazol	1
<b>Enfermedad granulomatosa crónica</b>	<b>1</b>
TMP-SMX	1
<b>Déficit idiopático de Linfocitos T CD4</b>	<b>1</b>
Fluconazol, aciclovir, TMP-SMX	1
<b>Síndrome autoinmune poliglandular I</b>	<b>1</b>
Fluconazol	1
<b>Susceptibilidad a virus herpes</b>	<b>1</b>
Aciclovir	1
<b>Inmunodeficiencias mixtas</b>	<b>2</b>
Fluconazol, aciclovir, TMP-SMX	1
TMP-SMX	1
<b>Total general</b>	<b>17</b>

**IDCV:** Inmunodeficiencia común variable, **TPM-SMX:** Trimetoprim sulfametoxazol, **XL Bruton:** Enfermedad de Bruton ligada al X (Agammaglobulinemia ligada al X).

### Características de valores de laboratorio: Leucocitos, linfocitos y polimorfonucleares.

**Cuadro 8. Distribución de los niveles de leucocitos de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y en el HM, en el periodo 2017-2018, según tipo de inmunodeficiencia.**

<i>Inmunodef</i>	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Desviación estándar</i>	<i>IC95%</i>		<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
<i>IDCV</i>	17	7335	4031	5263	9407	1515	19300
<i>XLA</i>	5	8912	2365	5975	11849	5800	12150
<i>AT</i>	6	7763	2023	5640	9887	5800	10420
<i>HIES</i>	1	6500				6500	6500
<i>CIN</i>	27	3524	1235	3036	4013	2170	8900
<i>SigAD</i>	11	6073	1429	5113	7033	4020	9510
<i>CM</i>	1	6040				6040	6040
<i>EGC</i>	1	8570				8570	8570
<i>AH I</i>	10	8590	2453	6835	10345	5300	14000
<i>AH II</i>	3	6233	1750	1886	10581	4500	8000
<i>IgGScD</i>	2	7625	912	-571	15821	6980	8270
<i>SigMD</i>	10	7294	3789	4583	10005	3420	14160
<i>ICL</i>	4	6603	1970	3468	9737	3860	8070
<i>APECED</i>	1	6260				6260	6260
<i>MSMD</i>	1	9120				9120	9120
<i>SVH</i>	1	5000				5000	5000
<i>DC3</i>	5	5764	3390	1555	9973	3450	11590
<i>DC4</i>	2	6540	1966	-11122	24202	5150	7930
<i>DC3-C4</i>	5	5526	901	4407	6645	4720	6750
<i>SPAD</i>	5	7298	1129	5896	8700	6020	8650
<i>Mixtas</i>	9	4550	1689	3251	5849	2790	8170
<i>Total</i>	127	6185	2868	5681	6688	1515	19300

**IDCV:** Inmunodeficiencia común variable, **XLA:** Agammaglobulinemia ligada al X, **AT:** Ataxia telangiectasia, **HIES:** Síndrome de Hiper IgE, **CIN:** Neutropenia idiopática, **SigAD:** Déficit selectivo de IgA, **CM:** Candidiasis mucocutánea, **EGC:** Enfermedad granulomatosa crónica

**AH I:** Angioedema hereditario tipo I, **AH II:** Angioedema hereditario tipo II, **IgGScD:** Déficit de subclases de IgG, **SigMD:** Déficit selectivo de IgM, **ICL:** Déficit idiopático de Linfocitos T CD4, **APECED:** Síndrome autoinmune poliglandular I, **MSMD:** Susceptibilidad mendeliana a micobacterias, **SVH:** Susceptibilidad a virus herpes, **DC3:** Déficit primario de complemento C3, **DC4:** Déficit primario de complemento C4, **DC3-C4:** Déficit primario de complemento C3 y C4, **SPAD:** Déficit de anticuerpos contra polisacáridos.

En el cuadro 8 se muestra la distribución del valor absoluto de leucocitos, de acuerdo con cada inmunodeficiencia primaria.

Se documenta dentro de todos los pacientes un valor mínimo de 1515 leucocitos y un valor máximo de 19300, ambos valores correspondientes a la IDCV. La media de leucocitos del valor total de los pacientes fue de 6185. En el caso particular de la neutropenia idiopática, el valor mínimo se reportó en 2179 y el valor máximo en 8900, con una media en 3524 para un IC9 95% de 3036-4013.

El cuadro 9 muestra la distribución de pacientes según clasificación de inmunodeficiencia primaria y valor absoluto de linfocitos. Se observa del total general de la muestra, un valor mínimo de linfocitos totales de 300, correspondiente al diagnóstico de inmunodeficiencia común variable.



**Cuadro 9. Distribución de los niveles absolutos de linfocitos de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y en el HM, en el periodo 2017-2018, según tipo de inmunodeficiencia.**

<i>Inmunodef</i>	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Desviación estándar</i>	<i>IC95%</i>		<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
<i>IDCV</i>	17	2165	1432	1429	2901	300	7100
<i>XLA</i>	5	2549	1091	1194	3903	1545	4053
<i>AT</i>	6	1528	339	1172	1883	1017	1900
<i>HIES</i>	1	1300				1300	1300
<i>CIN</i>	27	1775	405	1615	1936	1063	2689
<i>SigAD</i>	11	2180	312	1971	2390	1869	2771
<i>CM</i>	1	1600				1600	1600
<i>EGC</i>	1	3316				3316	3316
<i>AH I</i>	10	2765	735	2239	3291	1800	4400
<i>AH II</i>	3	2267	702	522	4011	1600	3000
<i>IgGScD</i>	2	948	157	-462	2358	837	1059
<i>SigMD</i>	10	2787	2097	1287	4287	684	7185
<i>ICL</i>	4	1361	309	869	1853	1019	1691
<i>APECED</i>	1	2798				2798	2798
<i>MSMD</i>	1	3010				3010	3010
<i>SVH</i>	1	1570				1570	1570
<i>DC3</i>	5	1469	623	696	2242	750	2213
<i>DC4</i>	2	894	118	-167	1954	810	977
<i>DC3-C4</i>	5	1479	916	342	2616	382	2637
<i>SPAD</i>	5	2898	790	1917	3878	1511	3467
<i>Mixtas</i>	9	1559	598	1099	2019	614	2363
<i>Total</i>	127	2039	1037	1857	2221	300	7185

**IDCV:** Inmunodeficiencia común variable, **XLA:** Agammaglobulinemia ligada al X, **AT:** Ataxia telangiectasia, **HIES:** Síndrome de Hiper IgE, **CIN:** Neutropenia idiopática, **SigAD:** Déficit selectivo de IgA, **CM:** Candidiasis mucocutánea, **EGC:** Enfermedad granulomatosa crónica

**AH I:** Angioedema hereditario tipo I, **AH II:** Angioedema hereditario tipo II, **IgGScD:** Déficit de subclases de IgG, **SigMD:** Déficit selectivo de IgM, **ICL:** Déficit idiopático de Linfocitos T CD4, **APECED:** Síndrome autoinmune poliglandular I, **MSMD:** Susceptibilidad mendeliana a micobacterias, **SVH:** Susceptibilidad a virus herpes, **DC3:** Déficit primario de complemento C3, **DC4:** Déficit primario de complemento C4, **DC3-C4:** Déficit primario de complemento C3 y C4, **SPAD:** Déficit de anticuerpos contra polisacáridos.

El cuadro 10 documenta la distribución según clasificación de inmunodeficiencia primaria y el valor absoluto de polimorfonucleares (PMN). La media del total de la muestra corresponde al valor de 3370. El valor mínimo es de 98 PMN y el valor máximo de 11000 PMN. Respecto al diagnóstico de neutropenia idiopática, se reporta un valor de media de 917 PMN, con un valor mínimo de 98 y un valor máximo de 1999 PMN.

**Cuadro 10. Distribución de los niveles de PMN de los adultos con inmunodeficiencias primarias, atendidos en el HCG y en el HM, en el periodo 2017-2018, según tipo de inmunodeficiencia.**

<i>Inmunodef</i>	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Desviación estándar</i>	<i>IC95%</i>		<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
<i>IDCV</i>	17	5034	2579	3708	6359	1600	11000
<i>XLA</i>	5	5393	2822	1888	8897	3000	9355
<i>AT</i>	6	4913	1832	2991	6836	3300	7815
<i>HIES</i>	1	4000				4000	4000
<i>CIN</i>	27	917	403	757	1076	98	1999
<i>SigAD</i>	11	3031	1318	2145	3916	1246	6533
<i>CM</i>	1	3829				3829	3829
<i>EGC</i>	1	4447				4447	4447
<i>AH I</i>	10	4786	2306	3137	6436	2100	10100
<i>AH II</i>	3	3167	902	926	5407	2300	4100
<i>IgGScD</i>	2	6319	1039	-3020	15658	5584	7054
<i>SigMD</i>	10	3526	1725	2292	4760	1637	7222
<i>ICL</i>	4	4293	1665	1643	6942	2281	5888
<i>APECED</i>	1	2560				2560	2560
<i>MSMD</i>	1	3648				3648	3648
<i>SVH</i>	1	2800				2800	2800
<i>DC3</i>	5	3614	2596	391	6838	2029	8205
<i>DC4</i>	2	4268	796	-2886	11422	3705	4831
<i>DC3-C4</i>	5	3631	843	2585	4677	2823	4867
<i>SPAD</i>	5	3268	847	2216	4319	2190	4446
<i>Mixtas</i>	9	2565	1666	1284	3845	1105	5931
<i>Total</i>	127	3370	2210	2982	3758	98	11000

**IDCV:** Inmunodeficiencia común variable, **XLA:** Agammaglobulinemia ligada al X, **AT:** Ataxia telangiectasia, **HIES:** Síndrome de Hiper IgE, **CIN:** Neutropenia idiopática, **SigAD:** Déficit selectivo de IgA, **CM:** Candidiasis mucocutánea, **EGC:** Enfermedad granulomatosa crónica

**AH I:** Angioedema hereditario tipo I, **AH II:** Angioedema hereditario tipo II, **IgGScD:** Déficit de subclases de IgG, **SigMD:** Déficit selectivo de IgM, **ICL:** Déficit idiopático de Linfocitos T CD4+, **APECED:** Síndrome autoinmune poliglandular I, **MSMD:** Susceptibilidad mendeliana a micobacterias, **SVH:** Susceptibilidad a virus herpes, **DC3:** Déficit primario de complemento C3, **DC4:** Déficit primario de complemento C4, **DC3-C4:** Déficit primario de complemento C3 y C4, **SPAD:** Déficit de anticuerpos contra polisacárido

## **Resultados de inmunoglobulinas A-G-M en inmunodeficiencias humorales y combinadas**

Respecto a los niveles de inmunoglobulina A (mg/dL), se documenta un valor de media de 197,2 con un valor mínimo de 0.0 correspondiente a los diagnósticos de inmunodeficiencia común variable y déficit selectivo de IgA. El valor máximo se reporta en 676, correspondiente al diagnóstico de DC3 y DC4.

En el caso de la IDCV el valor mínimo es 0,0 con un valor máximo de 271 (IC 95% 24,8-95,5), en la XLA el rango de valor mínimo a máximo es de 4-25 (IC 95% 9,1-32,5), para el HIES tanto el valor mínimo como máximo es 80.

En el déficit selectivo de IgA, el rango de valor mínimo a máximo es de 0,0-25 (IC95% 2,6-20,1). En el déficit de anticuerpos contra polisacáridos el rango de valor mínimo a máximo es de 136-395 (IC95% 122,7-372,1).

Por su parte, los niveles de IgA en el déficit selectivo de subclases de IgG, se documentan con un rango de valor mínimo a máximo de 96,7-160 (IC95% 273,8-530,5). En el déficit selectivo de IgM, el rango de valor mínimo a máximo se encuentra entre 109,0-487,0 (IC95% 177,5-376,7). En la ataxia telangiectasia se reporta un rango de valor mínimo a máximo de 6,0-309,0 (IC95% 51,0-333,4). En el déficit idiopático de linfocitos TCD4<sup>+</sup> se evidencia un rango de valor mínimo a máximo de 178,0-253,0 (IC95% 169,4-267,6).

Y finalmente para concluir sobre los niveles de IgA, en aquellas IDP con compromiso de la inmunidad humoral (puras o IDP combinadas), se documentan los pacientes con inmunodeficiencias mixtas en el presente estudio, con un rango de valor mínimo a máximo de 56,0-428,0 (IC95% 103,0-304,1).

En cuanto respecta a niveles de inmunoglobulina G (mg/dL), se documenta un valor de media de 1219,7 con un valor mínimo de 10,0 correspondiente al diagnóstico de inmunodeficiencia común variable. El valor máximo se reporta en 2418,0 correspondiente al diagnóstico de inmunodeficiencias mixtas.

En el caso de la IDCV el valor mínimo es 10,0 con un valor máximo de 1416,0 (IC 95% 550,0-929,0), en la XLA el rango de valor mínimo a máximo es de 320,0-1046,0 (IC 95% 240,6-1008,6). En el caso de HIES tanto el valor mínimo como máximo es de 2212,0.

En el déficit selectivo de IgA, el rango de valor mínimo a máximo es de 1266-2157 (IC95% 1550,5-1948,0). En el déficit de anticuerpos contra polisacáridos el rango de valor mínimo a máximo es de 784,0-1751,0 (IC95% 748,5-1700,7).

Por su parte, los niveles totales de IgG en el déficit selectivo de subclases de IgG, se documentan con un rango de valor mínimo a máximo de 448,0-769,0 (IC95% -1430,8-2647,8). En el déficit selectivo de IgM, el rango de valor mínimo a máximo se encuentra entre 815,0-1522,0 (IC95% 935,2-1291,8). En la ataxia telangiectasia se reporta un rango de valor mínimo a máximo de 941,0-1647,0 (IC95% 1036,1-1687,1). En el déficit idiopático de linfocitos TCD4<sup>+</sup> se evidencia un rango de valor mínimo a máximo de 917,0-1859,0 (IC95% 661,4-2083,6).

Y finalmente para concluir sobre los niveles de IgG, en aquellas IDP con compromiso de la inmunidad humoral (puras o IDP combinadas), se documentan los pacientes con inmunodeficiencias mixtas en el presente estudio, con un rango de valor mínimo a máximo de 520-2418 (IC95% 765,4-1809,3).

En relación con los niveles de inmunoglobulina M (mg/dL), se documenta un valor de media de 114,5 con un valor mínimo de 0,0 correspondiente al diagnóstico de inmunodeficiencia común variable y XLA. El valor máximo se reporta en 794,0 correspondiente al diagnóstico de inmunodeficiencias mixtas.

En el caso de la IDCV el valor mínimo es 0,0 con un valor máximo de 160,0 (IC 95% 20,4-67,2), en la XLA el rango de valor mínimo a máximo es de 0-25 (IC 95% 6,1-33,9). En el caso de HIES tanto el valor mínimo como máximo es de 170,0.

En el déficit selectivo de IgA, el rango de valor mínimo a máximo es de 47,0-314,0 (IC95% 90,8-214,6). En el déficit de anticuerpos contra polisacáridos el rango de valor mínimo a máximo es de 52,0-188,0 (IC95% 20,9-160,3).

Por su parte, los niveles totales de IgM en el déficit selectivo de subclases de IgG, se documentan con un rango de valor mínimo a máximo de 277,0-280,0 (IC95% 259,4-297,6).

En el déficit selectivo de IgM, el rango de valor mínimo a máximo se encuentra entre 7,0-32,0 (IC95% 17,1-27,9). En la ataxia telangiectasia se reporta un rango de valor mínimo a máximo de 93,0-165,0 (IC95% 100,2-169,0). En el déficit idiopático de linfocitos TCD4<sup>+</sup> se evidencia un rango de valor mínimo a máximo de 84,0-227,0 (IC95% 39,7-237,8).

Y finalmente para concluir sobre los niveles de IgM, en aquellas IDP con compromiso de la inmunidad humoral (puras o IDP combinadas), se documentan los pacientes con inmunodeficiencias mixtas en el presente estudio, con un rango de valor mínimo a máximo de 9,0-794,0 (IC95% -15,3-420,9).

### **Resultados de estudios de complemento en inmunodeficiencias con déficit primario de complemento**

En lo que respecta a las inmunodeficiencias clasificadas como déficit primario de complemento, la media de nivel de C3 en el déficit primario de C3 se reporta en 55,2, con un rango de valor mínimo a máximo de 20,0-78,0 (IC95% 25,7-84,7).

En el caso de déficit de C3 y C4, la media de C3 es reportada en 56,0, con un rango de valor mínimo a máximo de 44,0-67,0 (IC95% 45,6-66,4). Para las inmunodeficiencias mixtas, el valor de media del C3 es de 90,2, con un rango de valor mínimo a máximo de 51,0-127,0 (IC95% 70,9-109,5).

En el caso de déficit de C4, la media de nivel de C4 se reporta en 4,0, con un rango de valor mínimo a máximo de 1,0-7,0 (IC95% -34,1-42,1).

En el caso de déficit de C3 y C4, la media de C4 es reportada en 4,0, con un rango de valor mínimo a máximo de 0,0-7,0 (IC95% 0,7-7,3). Para las inmunodeficiencias mixtas, el valor

de media del C4 es de 12,4, con un rango de valor mínimo a máximo de 3,0-22,0 (IC95% 6,3-18,6).

Solo un paciente del presente estudio se documentó con déficit primario de C1q, mismo paciente que también asocia déficit de complemento 3 y complemento 4. En este caso en particular, se documentó niveles de C1q en 3,6 mg/dL.

#### **Resultados de LT CD4<sup>+</sup> en pacientes con ICL**

Respecto a los niveles de LT CD4<sup>+</sup> en los cuatro pacientes con tal diagnóstico dentro de este estudio, se documenta una media de niveles absolutos de CD<sup>+</sup> en 254 x mm<sup>3</sup>, con un valor mínimo de 115 x mm<sup>3</sup> y un valor de conteo máximo de 325 linfocitos x mm<sup>3</sup> (IC95% 98-410).

#### **Resultados de IgE y eosinófilos en pacientes con HIES**

En el estudio solo se cuenta con un paciente, de sexo femenino, con el diagnóstico de síndrome de Job. En este caso en particular se documentó un nivel de inmunoglobulina E de 10655,7 UI/mL y un conteo absoluto de eosinófilos de 1000 uL.

# CAPÍTULO V

## CAPÍTULO V

### DISCUSIONES

#### **Características sociodemográficas**

En el presente estudio se documenta que la mayor cantidad de pacientes con diagnóstico de IDP provienen de la Gran Área Metropolitana del país, es esperable en el sentido de que la mayoría de habitantes de Costa Rica se concentra en esta zona (54). Además, en la Gran Área Metropolitana se cuenta con establecimientos de salud con mayor capacidad resolutive en cuanto a metodología diagnóstica para el abordaje de pacientes con sospecha de IDP. La mayor concentración de especialistas en medicina interna y subespecialidades se encuentra en los hospitales de segundo y de tercer nivel de atención. Eventualmente estos centros son los encargados de valorar los pacientes con sospecha clínica de IDP por lo que esta realidad limita el diagnóstico de la población fuera de la Gran Área Metropolitana, tomando en cuenta que la sospecha diagnóstica de IDP es infrecuente, aún por médicos especialistas. Esta realidad no escapa de la estadística mundial (55).

Debido a que este es el primer registro nacional de IDP en el adulto, no podemos determinar de manera comparativa la frecuencia de las IDP según provincia de procedencia, con el fin de establecer si existe algún patrón genético que justifique la incidencia de cada IDP por provincia. Sin embargo, la distribución que se refleja en los resultados es muy heterogénea.

Este estudio demostró que el sexo predominante con el diagnóstico de IDP es el sexo femenino. Únicamente se documentó mayor prevalencia del sexo masculino en cuatro IDP. Los registros de bases de IDP en adultos en América Latina son limitados y los datos de distribución de estas patologías según sexo y área geográfica son controversiales. Existe un reporte de casos del estado de Aguas Calientes en México; en comparación con dicho estudio, la distribución de esta investigación es inversa, puesto que el estudio mexicano documenta una afectación del sexo masculino de un 57% versus 43% del sexo femenino (56). Por su parte, un registro de IDP en el adulto del 2001-2007 en Estados Unidos mostró



mayor prevalencia de cualquier clase de IDP en el sexo femenino (57). A su vez, registros alemanes de bases de datos, documentan mayor prevalencia en el sexo masculino (58), al igual que registros de bases en Irán y el Reino Unido (58).

Existen bases de datos internacionales de IDP en los cuales no se hace referencia a la prevalencia de sexo, a mencionar: Corea, Malasia, Qatar, España, Turquía y Francia (58). Así mismo, se encuentra el registro suizo del 2008-2014, el cual evidencia prevalencia básicamente equitativa entre ambos sexos con una diferencia de 6 pacientes a favor del sexo masculino (59).

En términos generales, a pesar de que se documenta en los registros de bases internacionales de pacientes con IDP que la prevalencia de estas enfermedades tiende a ser mayor en el sexo masculino, es primordial enfatizar que muchos de estos registros se entrelazan con la población pediátrica, en donde la prevalencia de IDP es mayor en el sexo masculino, lo cual se encuentra favorecido en gran parte por la presencia de entidades con patrón hereditario ligado al cromosoma X. No obstante en la población adulta, el predominio de las IDP tiende a ser similar en ambos sexos o ligeramente superior en mujeres (39).

En este estudio se documentó solamente una inmunodeficiencia que afecta en su totalidad al sexo masculino, la agammaglobulinemia ligada al X o enfermedad de Bruton. Los estudios genéticos que se realizaron a los cinco pacientes con XLA registrados en esta serie de casos de IDP, demostraron que el defecto genético que poseen estos pacientes es la mutación de la tirosina-quinasa de Bruton; esta es la razón por la cual la totalidad de pacientes afectados en nuestra muestra son hombres, dado su patrón de herencia ligada al X (60). Este estudio está disponible únicamente en el Hospital Nacional de Niños y estos pacientes corresponden a pacientes diagnosticados en la infancia, trasladados posteriormente a hospitales de adultos por la edad.

El estudio actual no se limita solamente a la caracterización de IDP de aparición en la edad adulta, puesto que en la base de datos presentada existen pacientes que fueron

diagnosticados con déficit inmune desde edades tempranas y al momento de realizar la recolección de datos ya permanecían en control en hospitales de adultos por su edad, como es el caso de los pacientes mencionados con XLA. A lo largo de todo el registro de datos mostrado, se encuentran pacientes con comportamiento muy heterogéneo respecto al rango de edad. Debe quedar claro que la edad corresponde a la edad del paciente en el momento de realizar el estudio. Se revelan pacientes adolescentes, adultos de mediana edad e incluso adultos mayores, lo cual permite visualizar de manera clara que las inmunodeficiencias primarias son enfermedades que pueden afectar a personas de cualquier edad, y no solamente a la población pediátrica como erróneamente se ha considerado por muchos profesionales de la medicina.

### **Clasificación diagnóstica**

Respecto a las inmunodeficiencias más prevalentes en este estudio, se evidenció que la IDP más común entre los dos hospitales nacionales es la neutropenia idiopática a expensas de los pacientes del Hospital Calderón Guardia. Sin embargo, la cohorte del Hospital México muestra que la IDP más frecuente es la inmunodeficiencia común variable. Cabe destacar que los pacientes con neutropenia idiopática en el Hospital México son controlados en la consulta externa del servicio de hematología, razón por la cual no figuran en esta casuística. Probablemente esta sea la razón por la que el Hospital México reporta solamente un 2% de neutropenia idiopática del total de la muestra de pacientes. Es importante señalar que todos los pacientes con el diagnóstico de neutropenia idiopática fueron valorados en un primer plano por los especialistas en hematología, con el fin de descartar cualquier otra causa de la neutropenia. A todos los pacientes con CIN se les realizó en su abordaje inicial estudio histológico de la médula ósea y estudio citogenético con el propósito de excluir enfermedades neoplásicas hematológicas, síndromes mielodisplásicos y aplásicos. Además tienen de base estudios negativos por VIH.

Como se mencionó anteriormente, la IDP más frecuente en la cohorte de pacientes del Hospital México es la inmunodeficiencia común variable. Esta situación está influenciada

por el hecho de que hasta hace 4 años el único hospital nacional con clínica de IDP en adultos era el Hospital México; hasta el año 2015 se inició la clínica de inmunodeficiencias primarias en el Hospital Calderón Guardia, por lo cual la mayoría de los casos de IDCV iniciaron control previo al año 2015 en el Hospital México.

Por otra parte, el angioedema hereditario tipo I y II, tiene su mayor representación en el Hospital México, esto debido a que históricamente los pacientes con este diagnóstico, son controlados por médicos alergólogos. En Costa Rica los únicos hospitales que poseen servicio de alergología de adultos, son el Hospital México y el Hospital San Juan de Dios y este último no está incluido dentro de este estudio clínico. A diferencia de lo reportado en la literatura a nivel mundial, este estudio demostró que en Costa Rica no prevalece el diagnóstico de déficit selectivo de IgA, el cual se reporta como la inmunodeficiencia primaria asintomática más frecuente en el adulto a nivel mundial (11) (23) (41). Esto mismo ha sido demostrado para la población pediátrica en Costa Rica con IDP, basado en el registro de LASID. La razón no se conoce, y podría estar influenciada por factores genéticos.

Sin embargo, al analizar las IDP contempladas en esta investigación de acuerdo con la clasificación fenotípica de la IUIS 2017, el diagnóstico más prevalente corresponde al grupo de inmunodeficiencias humorales entre ambos hospitales, lo cual cumple con la estadística descrita en otros países (22) (26). La literatura mundial reporta que los trastornos de déficit primario de anticuerpos es el grupo de IDP más frecuente, representando aproximadamente un 50% de todos los diagnósticos de IDP (15).

En América Latina según lo documentado por los registros de LASID, el diagnóstico más frecuente es también deficiencias de anticuerpos representado por un 52%; le continúa en orden de frecuencia la categoría de síndromes bien definidos con IDP (19%), categoría que es la más frecuente en la población pediátrica costarricense, cabe mencionar, que el registro latinoamericano contempla adultos y niños. El tercer lugar es igualado por inmunodeficiencias combinadas y defectos fagocíticos (9% ambas categorías), lo cual es acorde a los resultados reflejados en este trabajo. Finalmente la clasificación menos frecuente es los defectos de la inmunidad innata en conjunto con los defectos de disregulación inmunológica representados por 1% (72). Debe aclararse que la clasificación

IUIS 2017 ha sido recientemente validada y muchos pacientes podrían estar subdiagnosticados.

El presente estudio demuestra las deficiencias de complemento como la segunda clasificación de IDP más frecuente después de la deficiencia de anticuerpos, perteneciendo el total de pacientes registrados en esta clasificación al Hospital Calderón Guardia. A nivel mundial se reporta la deficiencia de complemento con una incidencia menor a 1% (15). En América Latina de acuerdo con lo estipulado por LASID, la deficiencia del complemento representa un 3% del total de IDP (72), por su parte, los registros europeos de ESID reporta la incidencia en un 4,89% (73). Sin embargo, algunos de tales registros no contemplan al angioedema hereditario como deficiencia de complemento, contrario a esta investigación. Es importante tomar en cuenta que este estudio no analizó cómo se estableció el diagnóstico de las IDP y en el caso de los pacientes clasificados como deficiencias de complemento, son necesarios mayores estudios para poder determinar si realmente pertenecen a este grupo de IDP (se discute posteriormente).

Con respecto a los pacientes registrados con más de un diagnóstico de IDP, es necesario considerar que tales pacientes se beneficiarían de estudios de secuenciación genética de ADN, con el propósito de determinar la presencia de una o más mutaciones que generen la IDP, ya que es raro la presencia de más de una IDP en un mismo paciente. Se documenta en tales casos que la mayoría poseen el diagnóstico de déficit de complemento, y los estudios disponibles en el país para la valoración del mismo, tanto a nivel del sistema público de salud como el privado, son muy escasos, tornando difícil la diferenciación entre un déficit primario o secundario del sistema del complemento.

Por otra parte, se ha descrito la asociación entre inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos (humorales) y neutropenias transitorias como parte del espectro del déficit humoral, sin que esta situación traduzca la presencia de dos IDP simultáneas. Usualmente esta situación ocurre como evento citopénico autoinmune secundario a la IDP (86). En el caso particular registrado como SIgMD más DC3 y C4, se destaca que el paciente posee LES; y de difícil manejo, una característica descrita en el déficit selectivo de IgM (87).

Definitivamente es necesario caracterizar mediante estudios genéticos estos casos registrados como IDP mixtas, con el fin de determinar con precisión el diagnóstico, principalmente los casos con déficit de complemento, que podrían corresponder a déficit secundario en los pacientes con LES.

### **Características clínicas**

Es esperable en los pacientes adultos la existencia de comorbilidades. Los pacientes con inmunodeficiencia primaria no escapan de esta realidad, se mostró en los resultados que la comorbilidad acompañante más frecuente a las inmunodeficiencias primarias fue la rinitis alérgica. Este hallazgo en definitiva muestra la relación cercana que existe entre un sistema inmunológico incompetente y las enfermedades alérgicas. Ahora bien, siguiendo esta misma línea además de la rinitis alérgica, se evidencia prevalencia en asma bronquial, dermatitis atópica y urticaria, lo cual refuerza lo mencionado. . Ha sido descrita la presencia de enfermedades alérgicas como una de las manifestaciones de IDP.

En este estudio la asociación con mayor representatividad entre inmunodeficiencias primarias y atopia ocurre con inmunodeficiencias humorales principalmente: déficit de anticuerpos contra polisacáridos, déficit selectivo de IgA e inmunodeficiencia común variable. Es común la relación de síntomas atópicos con el diagnóstico de SPAD, incluyendo rinitis y asma. Un estudio reportó asociación de déficit de anticuerpos contra polisacáridos con asma en un 58% y con rinitis alérgica en un 55% (46) (61).

Es elemental mencionar que la inmunoglobulina A neutraliza antígenos a nivel de las mucosas respiratorias y de la piel, razón por la cual en el caso de hipogammaglobulinemia A, como en el déficit selectivo de la misma o en inmunodeficiencia común variable, coexisten en los pacientes enfermedades alérgicas, pues los alérgenos no encuentran barreras que les impidan detonar una respuesta inflamatoria local alérgica dependiente o no de IgE.

En concordancia con lo mencionado, es que una cantidad considerable de pacientes con deficiencias humorales pueden desarrollar manifestaciones alérgicas a nivel cutáneo, respiratorio y digestivo (41).

En este estudio clínico se documenta que el 100% de los pacientes registrados con el diagnóstico de XLA tienen relación a atopia, específicamente con rinitis alérgica. A pesar de que clásicamente se ha creído que los pacientes con XLA tienen una protección especial de no sufrir enfermedades alérgicas por la ausencia de IgE, los resultados de este estudio revelan lo contrario; sin embargo, no es la primera vez que dicha observación se reporta, pues aunque pocos, existen reportes que afirman la presencia de manifestaciones alérgicas principalmente respiratorias en pacientes con XLA (62). Aunque los niveles de células B son nulos en los pacientes con mutaciones de la BTK, los niveles circulantes de las células T usualmente son normales debido a que la BTK no se expresa en las células T maduras. El hecho de que exista ausencia de IgE en los pacientes con XLA no descarta que puedan existir procesos alérgicos, ya que los linfocitos T pueden secretar citoquinas que medien respuestas ante alérgenos a través de respuestas Th1 y Th2 no dependientes de IgE. Por ejemplo, la IL-4 e IL-5 son capaces de conseguir la activación de eosinófilos y desencadenar de esta manera mecanismos alérgicos sin mediación de IgE (63).

La segunda comorbilidad más frecuente en los pacientes con IDP según lo revelado en los resultados es la dislipidemia en un 31% de los casos. Al compararlo con otras enfermedades metabólicas como la hipertensión arterial, diabetes y obesidad, muestra que los pacientes inmunodeficientes primarios adultos tampoco escapan del impacto de enfermedades con riesgo cardiovascular. Sin embargo, se requieren más estudios al respecto para documentar si la enfermedad metabólica podría ser una consecuencia más del déficit inmune o de su tratamiento.

Ahora bien, en el estudio se observa el acompañamiento de enfermedades autoinmunes en los pacientes inmunodeficientes. Más que un hallazgo casual e independiente a la inmunodeficiencia, la autoinmunidad forma parte del espectro clínico de las

inmunodeficiencias primarias, sobre todo en el paciente adulto. Los diagnósticos de IDP que mostraron la mayor asociación a enfermedades autoinmunes son las deficiencias primarias de complemento y las deficiencias de anticuerpos. La autoinmunidad en IDP puede presentar tanto defectos en la inmunidad innata como en la adaptativa, demostrando que un sistema inmunológico competente es requerido para el desarrollo de la tolerancia inmunológica en el ser humano.

Es bien conocida la función del timo dentro del mantenimiento de la inmunotolerancia, a través de la eliminación de linfocitos T autoreactivos. Uno de los genes reguladores que favorece este mecanismo es el gen llamado AIRE, cuya mutación favorece el desarrollo de la poliendocrinopatía autoinmune. La ausencia de este gen es la causante de APECED, por tal razón esta IDP se considera como un síndrome de disregulación inmunológica generando autoinmunidad. A pesar de que el único paciente con este diagnóstico en este estudio no tiene comprobado genéticamente su condición, las manifestaciones clínicas documentadas a lo largo de su vida (endocrinopatía múltiple idiopática con requerimiento de sustitución hormonal, vitiligo, candidiasis mucocutánea crónica) indican fenotípicamente la presencia de esta enfermedad; sin embargo este caso se trata de un diagnóstico posible, ya que se requiere el diagnóstico genético para poder clasificarlo apropiadamente.

En el caso de IDCV las mutaciones en los genes activadores de recombinación 1 y 2 (RAG 1, RAG 2) pueden afectar el desarrollo de la inmunotolerancia T central. También se ha descrito en IDCV mutaciones en el CTLA4 lo cual desencadena activación patológica de la señalización T, favoreciendo el desarrollo de autoinmunidad (64).

### **Deficiencias de complemento**

El déficit primario de complemento es la IDP que mostró tener mayor asociación con autoinmunidad, tanto el déficit de C3 como el déficit de C4, así como también el déficit de C1q. Esto se explica debido a la activación de mecanismos autoinmunes ante la ausencia de un sistema de complemento que normalmente es capaz de eliminar restos apoptóticos celulares así como ante la ausencia de fracciones de complemento que sean reconocidas

por receptor de complemento 2 (CR2) en los linfocitos B. Esta unión CR2-C3d en condiciones normales, actúa como cofactor en la función del factor I inhibidor del complemento, el cual tiene propiedades inmunoregulatoras. Por tales hipótesis se ha asociado el déficit primario de componentes tempranos del complemento participativos de la vía clásica con el desarrollo de enfermedades autoinmunes sistémicas, principalmente el desarrollo de LES (65).

En este estudio se documentan 12 pacientes con déficit primario de complemento y LES concomitante. Es crucial mencionar que desde el diagnóstico del LES dichos pacientes permanecían hipocomplementémicos, y que a pesar del control adecuado de la enfermedad y la reversión de otros parámetros indicadores de actividad lúpica, la hipocomplementemia era persistente a través del tiempo; es así como se planteó la posibilidad de que la enfermedad autoinmune fuese consecuencia del déficit del complemento. Con el fin de objetivizar esta posibilidad, se les realizó a tales pacientes el score de SLEDAI con el propósito de demostrar que la actividad lúpica era ausente; cabe señalar que todos los pacientes desde luego tendrían dos puntos del score por la misma hipocomplementemia. A pesar de que no se encontró ningún dato clínico de actividad lúpica en tales casos, algunos de ellos mantenían títulos de ADN bicatenario elevados. Idealmente estos casos deberían tener cuantificación de niveles de complemento 2 (C2), ya que dentro de la fisiopatología explicada con anterioridad las fracciones de complemento que se encargan mayormente de la eliminación de escombros apoptóticos celulares que podrían despertar el desarrollo de anticuerpos, es el C2 y el C4 (65). No obstante, en Costa Rica no se cuantifican otras fracciones del complemento distintas a C1q, C3 y C4.

Los defectos del sistema del complemento se han identificado como mecanismos fisiopatológicos que median en distintas enfermedades y afecciones patológicas. Los ejemplos de tales afecciones incluyen infecciones, inflamación, enfermedades autoinmunes, así como trasplantes alogénicos y xenogénicos (74). Las deficiencias de complemento pueden ser heredadas o adquiridas. Las heredadas son raras y ocurren en 0.03% de la población general (75).



En aquellas causas primarias, la mayoría de los componentes del complemento se heredan en un patrón autosómico codominante. Los componentes típicos de este tipo de herencia incluyen C1IHN, C2, C3, C5, C6, C7 y C9. Los defectos genéticos varían desde cambios de un solo nucleótido que pueden resultar en una proteína disfuncional hasta la eliminación completa sin la producción de proteínas. Los padres de pacientes con deficiencia completa de un componente del complemento generalmente tienen concentraciones de ese componente que son menores que la media del rango normal, indicativo de la condición heterocigótica. La genética de las deficiencias de C1, C4 y C8 es más compleja e involucra múltiples genes para cada componente. C1q, C1r y C1s son necesarios para la función C1; por lo tanto, si falta alguna subunidad, el complejo no puede formarse(76).

Desde el punto de vista clínico, la deficiencia de complemento predispone a los pacientes a la infección, de hecho, es uno de los hallazgos más llamativos en algunos de estos pacientes. En pacientes con infecciones recurrentes y diseminadas por *Neisseria*, la incidencia de deficiencia de complemento se ha estimado en un 20% en pacientes con infecciones severas por este agente patógeno (76). Las infecciones en personas con deficiencias completas de los componentes de la vía clásica (C1q / r / s, C4 y C2) incluyen aquellas con bacterias encapsuladas como *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*. Sin duda, hay otras infecciones por múltiples gérmenes asociados a los defectos de complemento como: *S.aureus*, gonococo, *K.kingae*, *Streptotrophomonas maltophilia*, especies de enterococos, entre otros (77).

Una de las razones más importantes para las lesiones tisulares y el daño al órgano terminal en las enfermedades autoinmunes es la activación excesiva de la vía del complemento. Paradójicamente, las deficiencias de ciertos componentes de las vías del complemento también dan lugar a manifestaciones de enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES). Dentro de las manifestaciones descritas se encuentra también la glomerulonefritis, síndrome urémico-hemolítico, miopatías inflamatorias, entre otras (78).

De acuerdo a IUIS y la clasificación fenotípica de las IDPs (21), dentro los pacientes con bajo riesgo de infección se encuentra el angioedema hereditario. En este registro de pacientes

se encontraron 10 pacientes con Angioedema hereditario tipo I y 3 pacientes con Angioedema hereditario tipo II. El diagnóstico de esta IDP se realizó en la edad adulta en todos los paciente registrados. Cabe mencionar que los 13 pacientes registrados con AH, costearon económicamente la prueba cuantitativa y cualitativa del C1INH, debido a que el sistema público de salud no cuenta con ella. Algunos pacientes son vistos hasta la fecha en el servicio de alergología del Hospital México como casos posibles o sospechosos, debido a que fenotípicamente asemejan el AH y presentan persistentemente C4 disminuido o ausente; sin embargo debido a la carencia de la prueba confirmatoria, estos casos aún no han sido clasificados como AH confirmado.

El angioedema hereditario es una condición autosómica dominante que involucra la deficiencia cuantitativa y / o funcional del inhibidor de C1. La prevalencia estimada es de 1: 50,000. Hay más de 500 mutaciones del gen C1-INH, SERPING1 que se han descrito (79). Las manifestaciones clínicas incluyen edema subcutáneo o submucoso, sin urticaria, que afecta principalmente a las extremidades, cara, genitales, tracto gastrointestinal y vía aérea superior (79).

Clásicamente se han descrito dos tipos de AH, el tipo I y tipo II. En los pacientes con AH tipo I no hay producción de la proteína C1INH y en el AH II si bien existe producción de C1INH, la proteína es disfuncional, a pesar de ser cuantitativamente normal o incluso aumentada. En ambos tipos la actividad funcional de C1INH es baja. Clínicamente los pacientes con ambos tipos de AH son idénticos, experimentando exacerbaciones episódicas de angioedema; sin embargo los valores de laboratorio de los niveles de C1INH varían entre los dos tipos de AH. En la literatura mundial, el AH I se encuentra representado por un 85%, por su parte, el AH tipo II se encuentra representado por un 15% (80).

La manifestación clínica más llamativa que presentaron estos pacientes es el edema de tejidos blandos, principalmente a nivel de extremidades superiores, facial y genital, también dolor abdominal intermitente así como edema glótico.

Es necesario señalar que muchos de los pacientes con AH en sus períodos de exacerbación, se presentaban a servicios de urgencias del sistema público de salud, en donde se les

colocaba esteroides y antihistamínicos vía parenteral, conducta que demuestra en lo absoluto, la ausencia de conocimiento de esta enfermedad.

Por otra parte, se identificaron 2 pacientes con deficiencia de C4, cuyas manifestaciones clínicas iniciales fueron artritis y aftosis recurrente en un paciente, y síntomas secos más bacteriemia en el otro caso; al primer caso durante la evolución de la enfermedad, se le realizó el diagnóstico de LES y al segundo caso el diagnóstico de artritis reumatoide más síndrome de Sjögren. La literatura reporta que el fenotipo de estos pacientes es un síndrome tipo LES, infecciones por encapsulados y ausencia de actividad de CH50, algunos desarrollan vasculitis(78). Para ambos casos se documentó actividad de la fracción CH50.

Estos pacientes en su mayoría tienen dos características, son exclusivos del HCG y fueron diagnosticados en este hospital como adultos. La deficiencia completa de C4 es muy rara y se manifiesta como el inicio temprano de una enfermedad similar al lupus con la misma prevalencia observada entre hombres y mujeres (78). La fotosensibilidad severa, la afectación renal y los títulos altos de ANA y anti-SSA son comunes (78).

Es necesario contemplar la realización de futuros estudios en estos casos, ya que la variación existente en estas patologías entre los dos hospitales de adultos participantes en esta investigación genera interrogantes importantes, ¿se están buscando las deficiencias de complemento en el Hospital México?, ¿existe necesidad de implementar estudios más detallados para el análisis del complemento en el HCG?.

Por otro lado, en la clasificación fenotípica de las IDP, en las deficiencias de complemento con alto riesgo de infección se encuentra la deficiencia de C3 (21). Se reportan en este estudio 5 pacientes con deficiencia de C3 de manera aislada y dos pacientes en combinación con otras IDP, uno de ellos en conjunto con CIN y SPAD, y otro en conjunto con CIN únicamente. Su manifestación clínica más relevante fue autoinmunidad caracterizada por presencia de LES con artritis (en el contexto de LES), aftosis y nefritis lúpica. Uno de los casos mostró también presencia de hipotiroidismo autoinmune de Hashimoto. Sin embargo, solamente dos de estos casos mostraron patrón típico de infección, a expensas de otitis,

sinusitis y faringoamigdalitis recurrente, previo al inicio del tratamiento farmacológico inmunosupresor en el contexto de sus enfermedades autoinmunes concomitantes. Los dos casos mencionados que se encontraban registrados como deficiencia de C3 asociados a otras IDP, no evidenciaron en ningún momento patrones de infección recurrente; estos hallazgos no son acorde a lo reportado internacionalmente, ya que en la deficiencia de C3 generalmente hay procesos infecciosos recurrentes además de la enfermedad autoinmune asociada (81).

La forma en que se estableció el diagnóstico en estos pacientes va más allá de los objetivos de este estudio, pero es un punto importante que debe analizarse. Por lo tanto, es necesario determinar cuáles son los métodos diagnósticos disponibles para evaluar complemento.





En la actualidad, existen tres indicaciones principales para determinar el estado del complemento de un paciente: (1) deficiencias del complemento (adquiridas o heredadas), (2) trastornos con activación del complemento aberrante, y (3) deficiencias de inhibidores de C1 (adquiridas o heredadas). Las técnicas disponibles para estudiar el complemento incluyen la cuantificación de componentes individuales, productos de activación, función y autoanticuerpos. Las pruebas de laboratorio para los componentes del complemento incluyen pruebas para la actividad funcional de la vía clásica de complemento (CH50), la vía alternativa (AH50 o APH50) y la vía de MBL (75).

El CH50 se basa en un ensayo hemolítico en el que se forma un complejo inmunitario al agregar anticuerpos que reaccionan con un antígeno de superficie en los glóbulos rojos de oveja (82). Cuando el complemento se activa con los anticuerpos fijados en la superficie celular, la célula se lisa y se libera hemoglobina. Debido a que la formación del MAC en la célula por la acción secuencial de los 9 componentes de las vías clásica (C1, C4 y C2) y terminal (C3, C5, C6, C7, C8 y C9), valorando el complemento fuente (suero en la mayoría de los casos) de modo que solo una parte de las células presentes se lisen, se puede calcular

la cantidad de complemento activo y los resultados se expresan como el recíproco de la dilución del suero que causó la lisis del 50% de las células de la prueba del laboratorio (76). El CH50 se propuso como la mejor forma de tamizaje para la detección de anomalías del complemento, ya que la ausencia o disminución de la actividad en el CH50 implica que al menos uno de los componentes necesarios es ausente o disminuido. Existe otra prueba que complementa la evaluación del complemento: el AH50. Es utilizada como prueba de tamizaje de deficiencia de complemento en conjunto con CH50 (76).

**Cuadro 11.** Interpretación de los Resultados de Laboratorio de CH50 – AH50.

Modificada de: Wen, 2004.

Si CH50 es igual a 0 o niveles muy disminuidos pero AH50 es normal		Ausencia de: C1q, C1r, C1s, C2 o C4
Si AH50 es igual a 0 o niveles muy disminuidos pero CH50 es normal		Ausencia de factor B or D (muy raro) o properdina
Si AH50 y CH50 es igual a 0 o muy disminuidos		Ausencia de C3, C5, C6, C7, C8 o C9
Si fracciones C3, AH50 y CH50 se encuentran disminuidas		Ausencia de factor H o factor I

El cuadro anterior plantea un algoritmo que facilita el abordaje diagnóstico de los pacientes con deficiencias primarias de complemento; sin embargo no se cuenta con tales pruebas funcionales en Costa Rica; por lo cual, en los casos clínicos que requieran el estudio ampliado del complemento, debe tramitarse el estudio en el extranjero, con el gran inconveniente económico, ya que estas pruebas sobrepasan los \$2000.

Dentro del estudio de las deficiencias primarias de complemento, se han propuesto técnicas para diferenciar entre las formas congénitas y las adquiridas. Teniendo como hallazgo más importante que las formas congénitas tienen un único componente del complemento bajo y la presencia de historia familiar. Las formas adquiridas tienen varios componentes bajos; esto secundario a la alteración en la síntesis hepática en el contexto de enfermedades inflamatorias crónicas o a la activación persistente de complejos inmunes (76). En este registro se encontraron 5 pacientes catalogados como déficit primario de complemento C3 y C4, de los cuales 4 pacientes asociaban LES. Un 60% presentaron infecciones asociadas, pero no se describe con detalle el agente infeccioso, excepto en 1 paciente en el que se documentó enfermedad invasiva por citomegalovirus (CMV); sin embargo este paciente en particular es uno de los 4 con LES, y desarrolló la enfermedad infecciosa posterior al tratamiento inmunosupresor, lo cual hace poco probable la hipótesis de que el CMV haya generado la enfermedad diseminada debido a la deficiencia del complemento per se; esto se refuerza además con el hecho de que la respuesta inmune del complemento es predominantemente contra bacterias encapsuladas y no contra virus (75). De acuerdo con la afirmación anterior, estos pacientes probablemente se traten de un déficit secundario y no primario de C3 y C4. Cabe señalar que únicamente 1 paciente no tenía el diagnóstico de LES, y su manifestación clínica consistía en neumonías recurrentes, el mismo poseía mínima actividad del CH50; sin embargo ante la imposibilidad de poder determinar la cuantificación de AH50, por las razones anteriormente descritas, se torna difícil consignar el diagnóstico con exactitud.

### **Neutropenia idiopática**

Con respecto al diagnóstico de neutropenia idiopática, se documentó un 15% de asociación a enfermedades autoinmunes. Generalmente, de acuerdo con lo descrito en la literatura, la presencia de neutropenia asociada a autoinmunidad ocurre de manera secundaria al mismo proceso autoinmune, debido a la existencia de anticuerpos anti-polimorfonucleares;

sin embargo, en Costa Rica no se cuenta con la posibilidad de desarrollar tal prueba diagnóstica. En caso que se demuestre la presencia de anticuerpos anti-polimorfonucleares en el contexto de neutropenia, se excluiría el diagnóstico de neutropenia idiopática, ya que este es un diagnóstico de exclusión, además de ser una enfermedad congénita secundaria a distintas alteraciones genéticas que se traducen en un conteo disminuido de los neutrófilos.

### **Infecciones con germen aislado en pacientes con IDP**

Con respecto a los gérmenes aislados durante procesos infecciosos de los pacientes inmunodeficientes, se evidenció similitud en los microbios causantes de infecciones en comparación con lo descrito en otras series de casos a nivel mundial. Los patógenos más comunes fueron bacterias encapsuladas, virus de varicela zóster, virus de Epstein Barr, *C. albicans* y *Trichophyton rubrum*. Hongos potencialmente letales como el *Cryptococcus neoformans* y *Aspergillus sp.* fueron los predominantes en la infecciones de los pacientes con déficit idiopático de CD4<sup>+</sup>. En el caso de la susceptibilidad mendeliana a micobacterias, las bacterias aisladas fueron *M. leprae* y *M. tuberculosis*.

En relación con la profilaxis farmacológica, los pacientes sometidos a tales regímenes fueron los que presentaban infecciones recurrentes, predominantemente de foco respiratorio y cutáneo; sin embargo de manera intermitente. Los pacientes que mantienen la profilaxis de manera continua son aquellos con el diagnóstico de ICL, EGC, CM y APECED.

### **Complicaciones**

Tradicionalmente se ha descrito en las cohortes de los pacientes inmunodeficientes primarios en el mundo, que los sitios anatómicos que más sufren complicaciones en relación con las IDP son los pertenecientes al aparato respiratorio. Las complicaciones documentadas en este estudio se apegan a tal realidad. Cabe mencionar que una gran parte de los pacientes se refirieron en algún momento de la evolución de su enfermedad a los

servicios de neumología de los respectivos hospitales, ya que muchos asocian deterioro estructural importante del parénquima pulmonar, o bien, los pacientes fueron captados de manera inicial por los servicios de neumología. Además se documentan cuadros de hiperreactividad bronquial persistentes que limitan la calidad de vida de los pacientes.

Es bien conocida la relación entre hipogammaglobulinemia G y el desarrollo de complicaciones pulmonares en el paciente con inmunodeficiencia primaria (66); sin embargo, a pesar de una adecuada sustitución con inmunoglobulina, los pacientes con IDP continúan experimentando infecciones respiratorias recurrentes, lo cual desencadena deterioro progresivo de la función pulmonar a expensas principalmente de un estado inflamatorio persistente. Se han descrito desde bronquiectasias y granulomas hasta complicaciones intersticiales no infecciosas en los pacientes con IDP. La estadística mostrada en este estudio revela que lo mismo ocurre con la población costarricense.

La declinación del volumen espiratorio forzado (FEV1) en los pacientes con inmunodeficiencia común variable o XLA es aproximadamente 45mL por año (66). Incluso el deterioro pulmonar del FEV1 es más rápido que en los propios fumadores activos (67).

Otras complicaciones que ameritan mención son las digestivas, la más frecuente de ellas es la enfermedad diarreica crónica, lo cual demuestra sintonía con la estadística mundial reportada. La prevalencia de individuos con enfermedad gastrointestinal puede acercarse o superar el 50%, según la clasificación de IDP que tenga el paciente. En una gran serie de pacientes con deficiencia de anticuerpos, por ejemplo, más del 40% de los pacientes presentaron afectación de alguna manera a lo largo del intestino (83).

Una revisión bibliográfica exhaustiva sugiere que de acuerdo con con la IUIS 2017, las Inmunodeficiencias combinadas asociadas a características sindrómicas tienen el mayor número de trastornos asociados con la enfermedad gastrointestinal. Sin embargo, la categoría de las Enfermedades de disregulación inmune, tienen la mayoría de los trastornos donde la patología gastrointestinal es una parte consistente del fenotipo (83). A propósito de estas clasificaciones de IDP, el presente estudio registra a 6 pacientes con AT, 1 paciente con HIES y 1 paciente con APECED. Ninguno de ellos presentó enfermedad gastrointestinal



asociada como manifestación inicial de IDP, tampoco durante el transcurso de las mismas, con excepción de todos los pacientes con AT, que evidenciaron presencia de esteatohepatitis no alcohólica como complicación de la misma IDP.

Del total inmunodeficiencias contempladas en esta investigación, se documentó que un 13% de los pacientes presentaron diarrea como manifestación clínica inicial de la IDP y un 5% continuaron con diarrea crónica; sin embargo no se describe con exactitud la causa de la misma.

El espectro de enfermedades gastrointestinales en los pacientes con IDP abarca desde infecciones oportunistas virales, bacterianas, parasitarias y fúngicas hasta enfermedades autoinmunes como hepatitis, pancreatitis, conlangitis esclerosante, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celiaca, "sprue" tropical, así como neoplasias del tracto digestivo, por ejemplo linfoma de intestino delgado, adenocarcinoma gástrico, adenocarcinoma de colon, colangiocarcinoma, tumor neuroendocrino de la vía biliar y hepático, entre otros (83). Como es esperable, debido a varias de las enfermedades gastrointestinales mencionadas anteriormente, los pacientes con IDP pueden presentar síndromes malabsortivos; en la cohorte de pacientes del Hospital Calderón Guardia con enfermedad diarreica como manifestación inicial de la IDP o bien diarrea crónica, se descartó síndrome malabsortivo así como enfermedades infecciosas oportunistas.

Respecto al desarrollo de neoplasias digestivas, del total de los 127 pacientes de este estudio, solo 1 desarrolló cáncer gástrico, el diagnóstico de IDP correspondiente a este caso es déficit de C3 y C4; hallazgo llamativo, puesto que de acuerdo con lo reportado mundialmente, las deficiencias de complemento son la clasificación de IDP que menor complicaciones digestivas asocian (menor a 3%), incluyendo neoplasias (83).

La nefritis lúpica descrita como complicación de inmunodeficiencia primaria, es secundaria a los pacientes con LES.

Las complicaciones de deterioro neurológico mostradas en este estudio corresponden a los pacientes con el diagnóstico de ataxia telangiectasia. Lamentablemente el total de

pacientes con esta inmunodeficiencia primaria se encuentran a la fecha con franco deterioro cognitivo y motor, siendo dependientes de asistencia de manera absoluta. El total de los mismos también poseen esteatohepatitis no alcohólica (NASH), en el contexto de dislipidemia. El origen del NASH es secundario al daño oxidativo inducido por especies reactivas de oxígeno (85), que produce lesiones en varios componentes celulares, incluyendo proteínas, daño directo en el ADN y alteración en el proceso de peroxidación lipídica. La característica histológica clásica, es de lesiones abalonadas, apoptosis y necrosis de hepatocitos, inflamación y fibrosis. Estos cambios histológicos representan la expresión morfológica del estrés oxidativo (85).

### **Tratamiento sustitutivo con inmunoglobulina**

En cuanto respecta a los niveles de inmunoglobulina, no hay diferencias en comparación con lo clásicamente descrito para cada inmunodeficiencia. Eventualmente los pacientes con hipogammaglobulinemia son aquellos con déficit humoral y/o déficit combinado, a excepción de la XLA en la cual existe agammaglobulinemia.

A diferencia de otros países del mundo en los cuales se utiliza en la gran mayoría de los casos de inmunodeficiencias primarias con requerimiento de sustitución, inmunoglobulina subcutánea, en Costa Rica solamente se utiliza inmunoglobulina intravenosa en intervalos de 4 semanas. Las dosis de este tratamiento son calculadas entre 0,4 a 0,6 g/Kg de peso real. No se documentaron en este estudio complicaciones relacionadas directamente al uso de inmunoglobulina, con excepción de un paciente con XLA quien desarrolló leucoencefalopatía secundaria al uso crónico de la inmunoglobulina intravenosa; sin embargo, esta no ha sido confirmada hasta la fecha, ya que el diagnóstico de tal complicación es por exclusión, y en el caso de un paciente con XLA, la posibilidad de causas infecciosas es muy amplia.

La reacción inmunológica del receptor de inmunoglobulina intravenosa a los anticuerpos administrados, especialmente a la IgG, es una de las causas más aceptadas de meningitis aséptica después de la terapia con inmunoglobulina intravenosa. La IgG es capaz de

atravesar la barrera hematoencefálica y permanece en el líquido cefalorraquídeo hasta 48 horas después de la finalización de la administración de inmunoglobulina intravenosa, disminuyendo la concentración de manera paulatina posterior al periodo de tiempo mencionado. Se ha descrito que la IgG no solo penetra en las meninges, sino que penetra el parénquima cerebral (71). En el caso del paciente con sospecha de esta complicación descrita, se han realizado amplios estudios diagnósticos con el fin de descartar etiología infecciosa sin encontrar ninguna a la fecha; por tal razón se planteó la posibilidad de leucoencefalopatía secundaria al uso de inmunoglobulina; sin embargo, el caso continúa en estudio por parte de los médicos inmunólogos tratantes.

Se destaca que durante la recolección de datos se observó inaderencia de algunos pacientes al tratamiento sustitutivo con inmunoglobulina, lo cual puede incrementar la magnitud del compromiso orgánico e impactar negativamente en el pronóstico de los mismos.

Aunque el pronóstico de los pacientes varía según el tipo de IDP que posean, los factores comunes que afectan el pronóstico general incluyen la edad al momento del diagnóstico, infecciones, complicaciones no infecciosas como enfermedad pulmonar, linfoproliferación, enfermedad granulomatosa, complicaciones autoinmunes y otras comorbilidades asociadas (20).

La investigación médica contemporánea en IDP está permitiendo a los pacientes disfrutar de un mejor pronóstico. Incluso los pacientes con defectos combinados sucumben con menor frecuencia a su enfermedad, lo que les permite alcanzar una mejor supervivencia (84). Desafortunadamente la prevalencia entre los pacientes con IDP de comorbilidades comunes en la población adulta (como diabetes o enfermedad cardiovascular) no ha sido explorada. Con respecto a los datos a largo plazo de los pacientes con IDP, la enfermedad sobre la que existe mayor información es la IDCV, probablemente debido a su prevalencia relativamente alta. Se ha demostrado que a pesar de la sustitución temprana con inmunoglobulina intravenosa, los pacientes con esta IDP presentan mayor cantidad de complicaciones durante la evolución de su enfermedad aún a edades mayores (84).

Finalmente es necesario mencionar que las IDP graves que fueron mortales en el pasado, son ahora curables con trasplante de células madre hematopoyéticas (84).

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

1. No se revisaron criterios diagnósticos de las IDP en el presente estudio, se basan en criterios clínicos predominantemente y los exámenes de laboratorio son limitados para los pacientes.
2. No se incluyó en la investigación el Hospital San Juan de Dios, por lo cual, no se posee una casuística de adultos que revele a plenitud la situación nacional de los pacientes con IDP.
3. En el Hospital México, algunos casos de IDP no se encontraban registrados en la clínica de inmunodeficiencias primarias, siendo estos controlados en las consultas externas de medicina interna y hematología (por ejemplo los pacientes con neutropenia idiopática), por lo tanto, no pudieron ser registrados al momento de la recolección de datos. Esto no permite unificar los resultados entre ambos hospitales estudiados.
4. Posiblemente muchos pacientes con IDP se encuentren a la fecha sin diagnóstico, debido a la carencia de la identificación precoz de estas patologías en los servicios de salud, limitando así este estudio clínico.
5. La ausencia de pruebas especializadas e insumos de laboratorio que confirmen los diagnósticos de IDP, principalmente estudios de caracterización mediante citometría de flujo y secuenciación genética.
6. Este estudio representa una población de pacientes con características clínicas muy heterogéneas de acuerdo al subgrupo de IDP al que pertenecen, limitando la amplitud de análisis estadísticos de manera detallada para cada IDP.

7. Los departamentos de archivo clínico de los hospitales participantes en esta investigación, no aportaron el total de expedientes clínicos contemplados al inicio de la recolección de datos.
  
8. La ausencia de investigaciones clínicas nacionales o regionales sobre las IDP, limita el planeamiento previo al inicio del estudio, debido a la falta de visión sobre el panorama actual de estas enfermedades.

## CONCLUSIONES

1. Durante la confección de este trabajo, no se cuestionó el diagnóstico de ninguna de las inmunodeficiencias primarias aquí descritas. Los diagnósticos ya se encontraban realizados y registrados en las respectivas bases de datos de los dos hospitales participantes de esta investigación.
2. Los diagnósticos de inmunodeficiencias primarias realizados en los pacientes adultos del Hospital México y el Hospital Calderón Guardia, fueron elaborados bajo el criterio clínico de médicos especialistas en inmunología clínica, basados en el análisis fenotípico de cada caso y los exámenes de laboratorio disponibles en la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS).
3. Por lo tanto, no todos los diagnósticos de inmunodeficiencias primarias son casos confirmados, la gran mayoría de ellos son posibles o probables, ya que la CCSS carece de diagnóstico genético para dichas entidades.
4. Costa Rica cuenta con una enorme limitación en el diagnóstico de inmunodeficiencias primarias al igual que muchos países de América Latina, ya que no se cuenta con los estudios genéticos indispensables para confirmar los casos probables, así como tampoco se dispone de pruebas inmunológicas funcionales a nivel del sistema público de salud.
5. Pacientes con infecciones a repetición, trastornos autoinmunes múltiples, síndromes atópicos y presencia de neoplasias, deben despertar la sospecha diagnóstica de inmunodeficiencia primaria y su espectro de enfermedades acompañantes.

6. Antes de considerarse el diagnóstico de inmunodeficiencia primaria, deben descartarse de manera obligatoria causas secundarias de inmunodeficiencia.
7. Posiblemente muchos pacientes adultos con inmunodeficiencias primarias se encuentren a la fecha sin diagnóstico, lo cual limita el conocimiento epidemiológico pleno y veraz de la cantidad de costarricenses que son portadores de estas enfermedades.
8. La optimización y prontitud del diagnóstico de inmunodeficiencias primarias, pueden minimizar el daño orgánico de los pacientes y constituye un factor fundamental que influencia el pronóstico de estas patologías.
9. Así mismo, el diagnóstico temprano de inmunodeficiencias primarias en adultos es muy relevante a nivel epidemiológico por motivos de consejo genético reproductivo.



## **RECOMENDACIONES**

### **Aspectos para investigaciones futuras**

1. Revisión de los distintos criterios diagnósticos de IDP, con el fin de generar más casos confirmados y menos casos probables o posibles.
2. Incluir la cohorte de pacientes con IDP correspondiente al Hospital San Juan de Dios.
3. Buscar centros dispuestos a realizar investigación colaborativa para confirmar mediante diagnóstico genético las IDP identificadas.
4. Estudiar la mortalidad que representan las IDP en Costa Rica.

### **Aspectos clínicos**

1. Mejorar la capacidad diagnóstica de las IDP en Costa Rica mediante un laboratorio de referencia nacional, que favorezca el diagnóstico certero y oportuno de las IDP.
2. Valorar la inclusión de terapias específicas para ciertas IDP, como es el caso del C1 inhibidor en los pacientes con angioedema hereditario.
3. Así mismo, con el fin de mejorar la adherencia terapéutica en el paciente, sería razonable la introducción de la inmunoglobulina subcutánea en el sistema público de salud, ya que ha demostrado mejor tolerancia, menor cantidad de eventos adversos, además de ser viable económicamente en sistemas de salud equivalentes al nuestro.

4. La purificación de inmunoglobulina específica de población costarricense es un tema por analizar desde el punto de vista costo-efectivo y la relación con eventos adversos que esta representa.
5. Debe velarse por el cumplimiento eficaz del esquema nacional de vacunación, con el fin de lograr el conocido “efecto rebaño”, el cual consiste en mantener a la mayoría de la población general inmunizada y así alcanzar la mayor protección posible del paciente susceptible a enfermedades infecciosas, como es el caso de los pacientes con inmunodeficiencias primarias.
6. En Costa Rica es necesario hacer un esfuerzo educativo. Debe instruirse a la población general con el fin de que sean capaces de sospechar cuando una persona se encuentra ante un caso probable de inmunodeficiencia primaria, para que el paciente se aproxime al sistema de salud.
7. El gremio médico requiere en definitiva fortalecer el conocimiento académico en cuanto a las inmunodeficiencias primarias, con el fin de que la pericia diagnóstica sea veraz y así se logre una referencia oportuna a los médicos especialistas en inmunología clínica para el abordaje del paciente con brevedad.
8. La creación de una asociación nacional para el paciente costarricense con inmunodeficiencia primaria, podría considerarse como un instrumento de asistencia social, psicológica, económica y educativa que facilite al paciente sobrellevar la enfermedad.
9. Incentivar la formación de equipos interdisciplinarios en las clínicas de inmunodeficiencias primarias, para el soporte biopsicosocial de estos pacientes y sus familias.

## Referencias bibliográficas

1. Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in primary immune deficiency: taking lessons from our patients: Autoimmunity in primary immune deficiency. *Clinical & Experimental Immunology*. junio de 2011;164:6-11.
2. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chatila T, Conley ME, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *Journal of Clinical Immunology*. noviembre de 2015;35(8):696-726.
3. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep*. septiembre de 2009;9(5):347-52.
4. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, Ailal F, Casanova J, Chatila T, et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *Journal of Clinical Immunology*. noviembre de 2015;35(8):727-38.
5. Kaushansky K, Williams WJ, editores. *Williams hematology*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2010. 2439 p.
6. Ochs HD, Hitzig WH. History of primary immunodeficiency diseases: Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. diciembre de 2012;1.
7. Geha RS, Notarangelo L. *Case studies in immunology: a clinical companion*. 7th edition. New York, NY: Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC; 2016. 374 p.
8. Paul WE, editor. *Fundamental immunology*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 1603 p.
9. Warrington R, Watson W, Kim HL, Antonetti F. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2011;7(Suppl 1):S1.
10. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and molecular immunology*. 2018.
11. Rich RR, editor. *Clinical immunology: principles and practice*. 4. ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2013. 1323 p.
12. Turvey SE, Broide DH. Innate immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. febrero de 2010;125(2):S24-32.
13. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Basic immunology: functions and disorders of the immune system*. Fifth edition. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2016. 335 p.
14. Kasper DL, editor. *Harrison's principles of internal medicine*. 19th edition / editors, Dennis L. Kasper, MD, William Ellery Channing, Professor of Medicine, Professor of Microbiology, Department of Microbiology and Immunobiology, Harvard Medical School, Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [and five others]. New York: McGraw Hill Education; 2015. 1 p.
15. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* [Internet]. septiembre de 2018 [citado 20 de octubre de 2018];14(S2). Disponible en: <https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-018-0290-5>
16. Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias Primarias. Estadística, Registros de inmunodeficiencias primarias. Abril 2018.
17. Jesenak M, Banovcin P, Jesenakova B, Babusikova E. Pulmonary Manifestations of

- Primary Immunodeficiency Disorders in Children. *Frontiers in Pediatrics* [Internet]. 25 de julio de 2014 [citado 29 de octubre de 2018];2. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2014.00077/abstract>
18. Dopazo L, GMJ. Diagnóstico de las Inmunodeficiencias Primarias. *AEP*. 2013;1:81-92.
  19. Ciabattini A, Pettini E, Medagliani D. CD4+ T Cell Priming as Biomarker to Study Immune Response to Preventive Vaccines. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2013 [citado 29 de octubre de 2018];4. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2013.00421/abstract>
  20. Raje N, Dinakar C. Overview of Immunodeficiency Disorders. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. noviembre de 2015;35(4):599-623.
  21. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *Journal of Clinical Immunology*. enero de 2018;38(1):129-43.
  22. Salzer U, Warnatz K, Peter H. Common variable immunodeficiency - an update. *Arthritis Research & Therapy*. 2012;14(5):223.
  23. Singh K, Chang C, Gershwin ME. IgA deficiency and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*. febrero de 2014;13(2):163-77.
  24. Tichaczek-Goska D. Deficiencies and excessive human complement system activation in disorders of multifarious etiology. *Adv Clin Exp Med*. febrero de 2012;21(1):105-14.
  25. Diana J, Moura IC, Vaugier C, Gestin A, Tissandie E, Beaudoin L, et al. Secretory IgA Induces Tolerogenic Dendritic Cells through SIGIRR Dampening Autoimmunity in Mice. *The Journal of Immunology*. 1 de septiembre de 2013;191(5):2335-43.
  26. Driessen GJ, Dalm VASH, van Hagen PM, Grashoff HA, Hartwig NG, van Rossum AMC, et al. Common variable immunodeficiency and idiopathic primary hypogammaglobulinemia: two different conditions within the same disease spectrum. *Haematologica*. 1 de octubre de 2013;98(10):1617-23.
  27. Liadaki K, Sun J, Hammarström L, Pan-Hammarström Q. New facets of antibody deficiencies. *Current Opinion in Immunology*. octubre de 2013;25(5):629-38.
  28. Shah D, Romero F, Zhu Y, Duong M, Sun J, Walsh K, et al. C1q Deficiency Promotes Pulmonary Vascular Inflammation and Enhances the Susceptibility of the Lung Endothelium to Injury. *Journal of Biological Chemistry*. 4 de diciembre de 2015;290(49):29642-51.
  29. Errante PR, Perazzio SF, Frazão JB, Silva NP da, Andrade LEC. Associação de imunodeficiência primária com lúpus eritematoso sistêmico: revisão da literatura e as lições aprendidas pela Divisão de Reumatologia de um hospital universitário terciário em São Paulo. *Revista Brasileira de Reumatologia*. enero de 2016;56(1):58-68.
  30. Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella A. Primary and secondary autoimmune neutropenia. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):208-14.
  31. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot C. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2011;6(1):26.
  32. Roxo-Junior P, Simão HML. Chronic granulomatous disease: why an inflammatory disease? *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 29 de agosto de 2014;47(11):924-8.

33. Song E, Jaishankar GB, Saleh H, Jithpratuck W, Sahni R, Krishnaswamy G. Chronic granulomatous disease: a review of the infectious and inflammatory complications. *Clin Mol Allergy*. 31 de mayo de 2011;9(1):10.
34. Khullar G, Vignesh P, Lau YL, Rudramurthy SM, Rawat A, De D, et al. Chronic Mucocutaneous Candidiasis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. julio de 2017;5(4):1119-21.
35. Agarwal S. Chronic Mucocutaneous Candidiasis. En: Sampson HA, editor. *Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [citado 31 de octubre de 2018]. p. 375-81. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781118609125.ch45>
36. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova J-L. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- $\gamma$  immunity. *Semin Immunol*. diciembre de 2014;26(6):454-70.
37. Dropulic LK, Cohen JI. Severe Viral Infections and Primary Immunodeficiencies. *Clinical Infectious Diseases*. 1 de noviembre de 2011;53(9):897-909.
38. Owen JA, Punt J, Stranford SA, Jones PP, Kuby J. *Kuby immunology*. 7th ed. New York: W.H. Freeman; 2013. 692 p.
39. Adkinson NF, Middleton E, editores. *Middleton's allergy: principles and practice*. 8th edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2014. 2 p.
40. van de Ven AAJM, Warnatz K. The autoimmune conundrum in common variable immunodeficiency disorders: Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. diciembre de 2015;15(6):514-24.
41. Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. *Scandinavian Journal of Immunology*. enero de 2017;85(1):3-12.
42. Chovancova Z, Kralickova P, Pejchalova A, Bloomfield M, Nechvatalova J, Vlkova M, et al. Selective IgM Deficiency: Clinical and Laboratory Features of 17 Patients and a Review of the Literature. *Journal of Clinical Immunology*. agosto de 2017;37(6):559-74.
43. Kim J-H, Park S, Hwang YI, Jang SH, Jung K-S, Sim YS, et al. Immunoglobulin G Subclass Deficiencies in Adult Patients with Chronic Airway Diseases. *Journal of Korean Medical Science*. 2016;31(10):1560.
44. Lopez B, Boucher A, Bahuaud M, Mortuaire G, Melliez H, Launay D, et al. Specific Polysaccharide Antibody Deficiency Revealed by Severe Bacterial Infections in Adulthood: A Report on 11 Cases. *Clinical Infectious Diseases*. 15 de julio de 2017;65(2):328-31.
45. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. noviembre de 2015;136(5):1186-1205.e78.
46. Wall LA, Dimitriades VR, Sorensen RU. Specific Antibody Deficiencies. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. noviembre de 2015;35(4):659-70.
47. Laurence J, Mitra D, Steiner M, Lynch DH, Siegal FP, Staiano-Coico L. Apoptotic depletion of CD4+ T cells in idiopathic CD4+ T lymphocytopenia. *Journal of Clinical Investigation*. 1 de febrero de 1996;97(3):672-80.
48. Chandesris M-O, Melki I, Natividad A, Puel A, Fieschi C, Yun L, et al. Autosomal Dominant STAT3 Deficiency and Hyper-IgE Syndrome: Molecular, Cellular, and Clinical

Features From a French National Survey. *Medicine*. julio de 2012;91(4):e1-19.

49. Minegishi Y, Saito M. Molecular mechanisms of the immunological abnormalities in hyper-IgE syndrome: Molecular mechanisms of hyper-IgE syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*. diciembre de 2011;1246(1):34-40.

50. Kimata H. High-dose intravenous gamma-globulin treatment for hyperimmunoglobulinemia E syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. marzo de 1995;95(3):771-4.

51. Kumánovics A, Perkins SL, Gilbert H, Cessna MH, Augustine NH, Hill HR. Diffuse Large B Cell Lymphoma in Hyper-IgE Syndrome Due To STAT3 Mutation. *Journal of Clinical Immunology*. noviembre de 2010;30(6):886-93.

52. Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *Journal of Endocrinological Investigation*. enero de 2018;41(1):91-8.

53. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. Ingelfinger JR, editor. *New England Journal of Medicine*. 22 de marzo de 2018;378(12):1132-41.

54. INEC. Costa Rica: Población total proyectada al 30 de junio por grupos de edades, según provincia y cantón. [Internet]. San José: Instituto Nacional de Estadística y Censo; 2018 jun p. 1-9. Disponible en: <http://www.inec.go.cr/poblacion/estimaciones-y-proyecciones-de-poblacion>

55. Costa-Carvalho B, González-Serrano M, Espinosa-Padilla S, Segundo G. Latin American challenges with the diagnosis and treatment of primary immunodeficiency diseases. *Expert Review of Clinical Immunology*. 4 de mayo de 2017;13(5):483-9.

56. 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. *Journal of Clinical Immunology*. abril de 2016;36(3):173-8.

57. Kobrynski L, Powell RW, Bowen S. Prevalence and Morbidity of Primary Immunodeficiency Diseases, United States 2001–2007. *Journal of Clinical Immunology*. noviembre de 2014;34(8):954-61.

58. Kindle G, Gathmann B, Grimbacher B. The use of databases in primary immunodeficiencies: Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. diciembre de 2014;14(6):501-8.

59. Marschall, K., M. Hoernes, M. Bitzenhofer-Grüber, P. Jandus, A. Duppenthaler, W. A. Wuillemin, J. Rischewski, et al. «The Swiss National Registry for Primary Immunodeficiencies: Report on the First 6 Years' Activity from 2008 to 2014: The Swiss National Registry for Primary Immunodeficiencies». *Clinical & Experimental Immunology* 182, n.º 1 (octubre de 2015): 45-50.

60. Oscar Porras Madrigal, Gabriela Ivankovich Escoto. «Caracterización clínica, inmunológica y genética de la región tirosín-quinasa en pacientes con agamaglobulinemia ligada al cromosoma X en Costa Rica». Estudio Clínico, Universidad de Costa Rica, s. f.

61. Wolpert, Joshua, y Alan P. Knutsen. «Natural History of Selective Antibody Deficiency to Bacterial Polysaccharide Antigens in Children». *Pediatric Asthma, Allergy & Immunology* 12, n.º 3 (enero de 1998): 183-9.

62. N Rezaei, M Sadeghi Shabestari. «Asthma and Allergic Rhinitis in a Patient with BTK Deficiency», 2008.
63. Hamelmann, Eckard, Katsuyuki Takeda, Jurgen Schwarze, Anthony T. Vella, Charles G. Irvin, y Erwin W. Gelfand. «Development of Eosinophilic Airway Inflammation and Airway Hyperresponsiveness Requires Interleukin-5 but Not Immunoglobulin E or B Lymphocytes». *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 21, n.º 4 (octubre de 1999): 480-89.
64. Schmidt, Reinhold E., Bodo Grimbacher, y Torsten Witte. «Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin?» *Nature Reviews Rheumatology* 14, n.º 1 (19 de diciembre de 2017): 7-18.
65. Lintner, Katherine E., Yee Ling Wu, Yan Yang, Charles H. Spencer, Georges Hauptmann, Lee A. Hebert, John P. Atkinson, y C. Yung Yu. «Early Components of the Complement Classical Activation Pathway in Human Systemic Autoimmune Diseases». *Frontiers in Immunology* 7 (15 de febrero de 2016).
66. Baumann, Ulrich, John M. Routes, Pere Soler-Palacín, y Stephen Jolles. «The Lung in Primary Immunodeficiencies: New Concepts in Infection and Inflammation». *Frontiers in Immunology* 9 (8 de agosto de 2018).
67. Kohansal, Robab, Pablo Martinez-Cambor, Alvar Agustí, A. Sonia Buist, David M. Mannino, y Joan B. Soriano. «The Natural History of Chronic Airflow Obstruction Revisited: An Analysis of the Framingham Offspring Cohort». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 180, n.º 1 (julio de 2009): 3-10.
68. Stray-Pedersen, Asbjørg, Hanne Sørmo Sorte, Pubudu Samarakoon, Tomasz Gambin, Ivan K. Chinn, Zeynep H. Coban Akdemir, Hans Christian Erichsen, et al. «Primary Immunodeficiency Diseases: Genomic Approaches Delineate Heterogeneous Mendelian Disorders». *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 139, n.º 1 (enero de 2017): 232-45.
69. Agarwal, Shradha, y Charlotte Cunningham-Rundles. «Assessment and Clinical Interpretation of Reduced IgG Values». *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 99, n.º 3 (septiembre de 2007): 281-83.
70. Kim, Joo-Hee, Young-Min Ye, Ga-Young Ban, Yoo-Seob Shin, Hyun Young Lee, Young-Hee Nam, Soo-Keol Lee, et al. «Effects of Immunoglobulin Replacement on Asthma Exacerbation in Adult Asthmatics with IgG Subclass Deficiency». *Allergy, Asthma & Immunology Research* 9, n.º 6 (2017): 526.
71. Wada, Akihiko, Rika Yoshida, Kazushige Oda, Eiji Fukuba, Nobue Uchida, y Hajime Kitagaki. «Acute Encephalopathy Associated with Intravenous Immunoglobulin Therapy». *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 26, n.º 9 (octubre de 2005): 2311-15.
72. Condino-Neto, A., R.U. Sorensen, A.C. Gómez Raccio, A. King, F.J. Espinosa-Rosales, y J.L. Franco. «Current State and Future Perspectives of the Latin American Society for Immunodeficiencies (LASID)». *Allergologia et Immunopathologia* 43, n.º 5 (septiembre de 2015): 493-97.
73. Prof. Mikko Seppänen Chairperson WP Registry (2018-2022). «Registered in the ESID database by ESID documenting centers.» Major Immunodeficiency Groups. ESID, s. f.
74. Ekdahl KN, Persson B, Mohlin C, Sandholm K, Skattum L, Nilsson B. Interpretation of Serological Complement Biomarkers in Disease. *Front Immunol.* 2018 Oct 24;9:4048.

75. López-Lera A, Corvillo F, Nozal P, Regueiro JR, Sánchez-Corral P, López-Trascasa M. Complement as a diagnostic tool in immunopathology. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. Elsevier Ltd; 2018 Jan 12;;1–12.
76. Wen L, Atkinson JP, Giclas PC. Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004 Apr;113(4):585–93.
77. Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of People with Complement Deficiencies and Patients Who Have Undergone Splenectomy. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Oct 7;23(4):740–80.
78. Vignesh P, Rawat A, Sharma M, Singh S. Complement in autoimmune diseases. *Clinica Chimica Acta*. Elsevier B.V; 2017 Feb 1;465(C):123–30.
79. Grumach AS, Ferraroni N, Olivares MM, López-Serrano MC, Bygum A. An ABC of the Warning Signs of Hereditary Angioedema. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017 Oct 24;174(1):1–6.
80. Khan, David A. «Hereditary Angioedema: Historical Aspects, Classification, Pathophysiology, Clinical Presentation, and Laboratory Diagnosis». *Allergy and Asthma Proceedings* 32, n.º 1 (1 de enero de 2011): 1-10.
81. Blazina, Štefan, Maruša Debeljak, Mitja Košnik, Saša Simčič, Sanja Stopinšek, Gašper Markelj, Nataša Toplak, et al. «Functional Complement Analysis Can Predict Genetic Testing Results and Long-Term Outcome in Patients With Complement Deficiencies». *Frontiers in Immunology* 9 (21 de marzo de 2018).
82. Mayer MM. Complement and complement fixation. In: Kabat EA, Mayer MM, editors. *Experimental immunochemistry*. 2nd ed. Springfield, Ill: Charles Thomas, Publisher; 1961. p. 133-239.
83. Hartono, Stella, Michelina Rosa Ippoliti, Maria Mastroianni, Ricardo Torres, y Nicholas L. Rider. «Gastrointestinal Disorders Associated with Primary Immunodeficiency Diseases». *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 13 de mayo de 2018.
84. Rosenberg, Elli, Peter B. Dent, y Judah A. Denburg. «Primary Immune Deficiencies in the Adult: A Previously Underrecognized Common Condition». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 4, n.º 6 (noviembre de 2016): 1101-7.
85. Caballero, Trinidad, Mercedes Caba-Molina, Javier Salmerón, y Mercedes Gómez-Morales. «Nonalcoholic Steatohepatitis in a Patient with Ataxia-Telangiectasia». *Case Reports in Hepatology* 2014 (2014): 1-5.
86. The DEFI study group, Aurélien Guffroy, Rachel Mourot-Cottet, Laurence Gérard, Vincent Gies, Chantal Lagresle, Aurore Pouliet, et al. «Neutropenia in Patients with Common Variable Immunodeficiency: A Rare Event Associated with Severe Outcome». *Journal of Clinical Immunology* 37, n.º 7 (octubre de 2017): 715-26.
87. Gupta, Sudhir, y Ankmalika Gupta. «Selective IgM Deficiency—An Underestimated Primary Immunodeficiency». *Frontiers in Immunology* 8 (5 de septiembre de 2017).
88. Oscar Porras, Gustavo Adolfo Lazo-Páez. «Caracterización de pacientes pediátricos con neutropenia enviados a un hospital de referencia». *252* (junio de 2010): 102-8.
89. Kang EM, Marciano BE, DeRavin S, Zarembek KA, Holland SM, Malech HL. Chronic granulomatous disease: overview and hematopoietic stem cell transplantation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011 Jun 1;127(6):1319–26; quiz1327–8



90. Future of Care for Patients With Chronic Granulomatous Disease: Gene Therapy and Targeted Molecular Medicine. Keller MD, Notarangelo LD, Malech HL. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018 May 9;7(suppl\_1):S40-S44.
91. Okada, Satoshi, Anne Puel, Jean-Laurent Casanova, y Masao Kobayashi. «Chronic mucocutaneous candidiasis disease associated with inborn errors of IL-17 immunity». *Clinical & Translational Immunology* 5, n.º 12 (2 de diciembre de 2016): e114.
92. Szczawinska-Poplonyk, Aleksandra, Zdzislawa Kycler, Barbara Pietrucha, Edyta Heropolitanska-Pliszka, Anna Breborowicz, y Karolina Gerreth. «The Hyperimmunoglobulin E Syndrome - Clinical Manifestation Diversity in Primary Immune Deficiency». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 6, n.º 1 (2011): 76.

# **ANEXOS**