



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“CONSENSO LATINOAMERICANO PARA EL
TRATAMIENTO DE PACIENTES CON
INMUNODEFICIENCIA COMBINADA
GRAVE
CAPÍTULO 1: TRATAMIENTO DE
SOPORTE.”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

QUE PRESENTA:
BUSTAMANTE OGANDO JUAN CARLOS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DEL
CURSO DE POSGRADO DE ALTA ESPECIALIDAD EN:
INMUNODEFICIENCIAS

TUTOR:
DR. ARMANDO PARTIDA GAYTÁN

MÉXICO, D.F. 2015



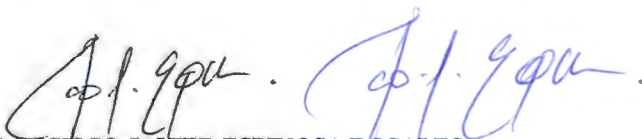
**“CONSENSO LATINOAMERICANO PARA EL
TRATAMIENTO DE PACIENTES CON
INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE –
CAPÍTULO 1: TRATAMIENTO DE SOPORTE.”**



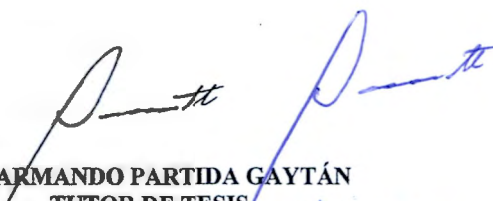
**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. FRANCISCO JAVIER ESPINOSA ROSALES
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ALTA ESPECIALIDAD EN INMUNODEFICIENCIAS**



**DR. ARMANDO PARTIDA GAYTÁN
TUTOR DE TESIS**



ÍNDICE

Antecedentes	2
Planteamiento del Problema	7
Pregunta de Investigación	8
Objetivo de la Investigación	8
Justificación	8
Material y Método	9
Cronograma	15
Resultados	15
Conclusiones	26
Referencias Bibliográficas	27

"CONSENSO LATINOAMERICANO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE – CAPÍTULO 1: TRATAMIENTO DE SOPORTE."

ANTECEDENTES

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) constituyen un grupo de enfermedades hereditarias, en su mayoría ocasionadas por defectos monogénicos que afectan el desarrollo, maduración y/o función del sistema inmune.¹ Se han descrito más de 200 defectos genéticos que causan IDP y esta cifra continúa creciendo constantemente. De acuerdo a la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud y la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS), se reconocen nueve grupos distintos de IDP²:

1. Inmunodeficiencias combinadas de células T y B.
2. Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas asociadas.
3. Inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos.
4. Trastornos por desregulación inmunológica.
5. Inmunodeficiencias por defectos en el número y/o función de fagocitos.
6. Inmunodeficiencias por defectos en la inmunidad innata
7. Síndromes auto-inflamatorios.
8. Deficiencias de complemento.
9. Fenocopias de inmunodeficiencias primarias.

La mayoría de los pacientes con IDP se caracterizan por una susceptibilidad incrementada a infecciones, aunque cada vez más defectos pueden condicionar también la aparición de autoinmunidad, inflamación y/o neoplasias.

INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS GRAVES (SCID)

Las inmunodeficiencias combinadas graves son causadas por defectos monogénicos que afectan el desarrollo y/o la inmunidad humoral y celular. Estos defectos del sistema inmune representan el espectro más grave y letal de las IDP con una mortalidad >90% en los primeros dos años de vida. El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) y la terapia génica en algunos casos ofrecen la única opción de tratamiento curativo actualmente.^{3,4,5}

EPIDEMIOLOGÍA

Hasta hace poco tiempo no se tenían cifras confiables con respecto a la incidencia y prevalencia de pacientes con SCID. En los últimos años, gracias al desarrollo e implementación de una prueba de cribado [i.e. cuantificación de los círculos de escisión de ácido desoxirribonucleico de la recombinación del receptor de células T, (TREC's), incluida ya en el tamiz neonatal de los Estados Unidos de América (EUA) en California, Colorado, Connecticut, Delaware, Florida, Illinois, Iowa, Massachusetts, Michigan, Minnesota, Mississippi, New Jersey, New York, Ohio, Pennsylvania, Texas, Utah, Washington, West Virginia, Wisconsin y Wyoming] ha permitido tener datos prospectivos con bases poblacionales. Con los datos reportados de los Estados de California, New York, Texas y Wisconsin, la incidencia general de SCID en promedio es de 1:33,000.

El panorama epidemiológico de las inmunodeficiencias primarias (IDP) en México es poco claro. Extrapolando la incidencia estimada en estudios epidemiológicos con base poblacional entre 1:33,000 - 66,000 recién nacidos vivos, en México estarían naciendo aproximadamente de 38 a 76 niños por año (i.e. tasa de natalidad anual promedio de 2'500,000 niños) con SCID.

Se han creado registros internacionales con el fin de conocer la epidemiología y características clínicas de estos pacientes, además de compartir información y generar colaboraciones internacionales para el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades (www.esid.org, www.lasid.org)^{7,8}. En 1993 se formó el Grupo Latinoamericano de Inmunodeficiencias Primarias (LAGID) con el fin de estudiar la frecuencia de las IDP en los países de Latinoamérica y promover el conocimiento sobre estas enfermedades. Desde entonces, México forma parte de esta organización que en 2009 se consolidó como Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias Primarias (LASID) y que cuenta con un registro de pacientes con diagnóstico de IDP, similar al de Europa y Estados Unidos de América. Nuestro país colabora actualmente con 31 centros, y hasta junio de 2014 se encuentran registrados 834 pacientes mexicanos con IDP en el país y 5,118 en toda Latinoamérica. Si bien estos registros ofrecen un panorama amplio sobre la epidemiología de estas enfermedades, presentan un sesgo de información dado que no se incluyen aquellos pacientes en los que no se llegó a un diagnóstico preciso, algo particularmente común en una enfermedad con alta letalidad como lo es SCID. Dentro de LASID, las SCID representan el tercer grupo más frecuente de IDP, después de las inmunodeficiencias por defectos de anticuerpos y los defectos en el número y/o función de fagocitos.^{8,9,10}

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico típico de los pacientes con SCID consiste en: susceptibilidad incrementada a presentar infecciones graves y/o persistentes por cualquier tipo de microorganismos (bacterias, virus, hongos, micobacterias), falla de medro y diarrea crónica. En la exploración física se suele encontrar: ausencia de tejido linfoide (amígdalas y ganglios linfáticos), y ausencia de timo por estudios de imagen. Las pruebas de laboratorio iniciales consisten en: biometría hemática que muestra en la mayoría de los casos linfopenia, niveles séricos de inmunoglobulinas disminuidos (hipogammaglobulinemia) y subpoblaciones de linfocitos por citometría de flujo que muestra número disminuido de linfocitos T con o sin disminución en el número de linfocitos B y/o células NK. Posteriormente se pueden realizar estudios de linfoproliferación con distintos estímulos que muestran defectos en la activación y función de los linfocitos T. El diagnóstico definitivo se establece mediante la identificación de mutaciones en alguno de los genes implicados en esta patología. Recientemente, se están describiendo casos de SCID donde el timo está presente y el número de linfocitos es normal pero la función está muy disminuida o ausente, ocasionando un cuadro clínico indistinguible.^{4,5,11}

En un estudio publicado recientemente, se analizaron las complicaciones secundarias a vacunación con BCG en pacientes con SCID de diferentes países: se recopilaron datos sobre 349 pacientes con SCID vacunados con BCG, provenientes de 28 centros en 17 países y se encontró que el 50% tuvieron complicaciones asociadas con la vacuna (34% diseminadas y 17% localizadas). Los que recibieron la vacuna antes del mes de edad tuvieron mayor incidencia de complicaciones; se reportaron 46 muertes por complicaciones de BCG en pacientes que recibieron tratamiento antifímico hasta después de presentar síntomas.¹² En una tesis realizada en el INP en 2010, se realizó un estudio retrospectivo sobre las complicaciones por aplicación de vacuna BCG en pacientes con SCID. Se identificaron 28 pacientes con el diagnóstico, de los cuales 15 (53%) tenían historia de aplicación de BCG al nacimiento. Seis de los pacientes

vacunados (40%) presentaron infección secundaria a BCG.¹³ Es importante tomar en cuenta estas complicaciones en pacientes mexicanos, dado que a todos los recién nacidos se les aplica la vacuna.

Existen mutaciones en un gran número de genes que pueden ocasionar SCID; si bien es importante y cada vez más necesario identificar el defecto genético que ocasiona la enfermedad, la identificación de la mutación no debe ser un requisito para iniciar el tratamiento oportuno y agresivo de las complicaciones en estos pacientes, dado que el acceso a diagnóstico molecular aún es limitado en muchos sitios.^{14,15,16}

TAMIZAJE NEONATAL

Actualmente, en varios estados de EUA se realiza rutinariamente la prueba de tamiz neonatal para SCID mediante medición de TRECS (T-cells recombination excision circles), lo que ha permitido identificar a estos pacientes desde el nacimiento, antes de presentar manifestaciones clínicas, y poder ofrecerles tratamiento curativo en condiciones ideales.

La prueba consiste en la detección de material genético que se “libera” de la doble cadena del DNA genómico germinal durante el proceso de generación de los receptores de células T. Este material genético que se escinde de la doble cadena de DNA germinal se estabiliza formando unos círculos, que reciben el nombre de TRECs. Las mutaciones que causan SCID, no permiten que se lleve a cabo este proceso, por lo que los pacientes con SCID tendrán concentraciones de TREC's muy por debajo de lo normal, o ausentes por completo.

SITUACIÓN EN MÉXICO Y LATINO AMÉRICA

En México, aún no se cuenta con tamizaje neonatal universal para SCID y por ello el diagnóstico de SCID sigue siendo tras la aparición de manifestaciones clínicas y ante la sospecha de un clínico familiarizado con estos diagnósticos. Unos cuantos pacientes se diagnostican como resultado de la búsqueda intencionada del diagnóstico tras el antecedente familiar de un hermano afectado con SCID. La mayoría de los niños mexicanos con SCID muere por complicaciones infecciosas sin haberse si quiera sospechado el diagnóstico de IDP.¹⁷⁻¹⁹

El promedio de edad al diagnóstico de estos pacientes está entre los 6-12 meses de edad. La mayoría de los pacientes ya han presentado infecciones graves y/o complicaciones de las mismas al momento de ser referidos a los centros especializados donde se realizará el TCPH, o bien ha fallecido sin siquiera sospecharse SCID. Aunado a esto, los procesos necesarios para llevar a cabo el TCPH tardan en promedio entre 3 y 12 meses.

Un problema particular al que se enfrentan estos pacientes en México y otros países de Latino América es que se aplica BCG al nacimiento de manera rutinaria. La mayoría de los pacientes con SCID desarrollan infección diseminada por el bacilo de la vacuna (BCG). En una tesis realizada en el 2011, se describió a 6 pacientes con SCID a quienes se les aplicó BCG y fueron trasplantados. Tres de ellos fallecieron por complicaciones infecciosas asociadas a tuberculosis por bacilo de Calmette Guerin. Otros autores han notado una tasa similar de complicaciones asociadas a la aplicación de BCG en estos pacientes.²⁷

TRATAMIENTO

El diagnóstico temprano de los pacientes con SCID es importante para lograr su referencia a un centro especializado en la atención de estos pacientes. Las únicas opciones terapéuticas curativas son el TCPH en la mayoría de los casos y la terapia génica en algunos casos. En las condiciones ideales (antes de los 3.5 meses de vida, sin episodios infecciosos) la sobrevida es mayor al 95%.²¹⁻²³

Para llevar a cabo un TCPH se requieren de diversos procesos. El tiempo necesario para llevarlos a cabo es de 3 meses en promedio e incluyen: determinación del genotipo y fenotipo de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) del paciente, la determinación y búsqueda de compatibilidad de HLA en familiares de primer grado (idealmente hermanos, pero también posible madre o padre). Si el paciente no cuenta con hermanos como donadores compatibles, se prefiere la búsqueda de un donador no relacionado HLA-compatible (ya sea mediante búsqueda de células progenitoras hematopoyéticas derivadas de cordón umbilical o periféricas de bancos de sangre) y finalmente si no se cuenta con ninguna de éstas dos opciones, se puede optar por un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas haplo-idéntico, proveniente de cualquiera de los padres, preferentemente la madre.

Para algunos diagnósticos y sólo en algunos centros especializados existe la posibilidad de realizar terapia génica. La inserción de copias "correctas" del gen mutado mediante transfección viral a las células progenitoras hematopoyéticas del paciente (previamente aisladas y cultivadas con el vector), corrige el defecto molecular y repara la función del sistema inmune.

Ambas modalidades de tratamiento requieren preparación del paciente para recibir las células correctas (TCPH) o corregidas artificialmente (i.e. terapia génica) y favorecer el injerto de estas células, evitando el rechazo de las mismas y con ello el éxito del trasplante. Esta preparación consiste en la administración de medicamentos citotóxicos para eliminar en medida de lo posible todas las células sanguíneas y hematopoyéticas del paciente, con la finalidad de liberar el "nicho" de las células progenitoras hematopoyéticas defectuosas, y que entonces las "nuevas" células tomen este nicho y puedan proliferar e instituir un sistema inmune sano. Dicho proceso recibe el nombre de acondicionamiento.

En el caso de TCPH también se debe considerar la posibilidad del desarrollo de *enfermedad de injerto contra hospedero* (EICH - i.e. las células del donador reconozcan al receptor como extraño y monten una respuesta en su contra), sobre todo si las células donadas no son 100% HLA-compatibles (i.e. 10/10 antígenos HLA idénticos).

Debido a que los defectos moleculares causantes de SCID afectan el desarrollo y/o función de la respuesta inmune adaptativo, tanto celular como humoral y que ni el TCPH ni la terapia génica son intervenciones que se realicen de inmediato; una vez realizado el diagnóstico de SCID, el tratamiento de soporte es de vital importancia para lograr la sobrevida y mejores condiciones de salud durante el período de espera y preparación.

Debido a que las complicaciones más frecuentes y mortales de los pacientes afectados con SCID son los procesos infecciosos. Gran parte de las intervenciones van dirigidas a disminuir las posibilidades de dichas complicaciones y se mencionan a continuación:

Aislamiento protector – dirigida a disminuir la cantidad de exposición a microorganismos, mediante cuartos con presión positiva, dietas bajas en bacterias, y medidas generales de contacto (lavado de manos, bata única para contacto con el paciente, etc.)

Suspender inmunizaciones – dirigido a evitar la infección iatrogénica de virus o bacterias de baja virulencia (poliomielitis, varicela, tuberculosis), que en el contexto de un paciente sin sistema inmune adaptativo, aún estos microorganismos suelen generar infecciones graves, diseminadas y de difícil tratamiento.

Profilaxis antimicrobiana - dirigida a proteger al paciente contra procesos infecciosos bacterianos, virales, y fúngicos. Habitualmente este tratamiento incluye medicamentos como trimetoprim con sulfametoxazol, itraconazol o fluconazol, aciclovir, ganciclovir, etc.

Inmunoglobulina humana intravenosa – dirigida a sustituir la función humoral del sistema inmune. Habitualmente la dosis inicial es de 1 gramo por kilogramo de peso corporal (g/kg/do), y posteriormente entre 400 y 600 mg/kg/do, en intervalos de 21 a 28 días, aunque dependiendo de la evolución del paciente pueden requerirse de dosis mayores o intervalos menores.

Hemoderivados leuco-reducidos e irradiados – debido a que los pacientes son incapaces de controlar los procesos infecciosos a pesar de las intervenciones previamente enlistadas, es muy frecuente que los pacientes desarrollen anemia y trombocitopenia, ambas asociadas a los procesos infecciosos, consumo y fenómenos hemorrágicos. La transfusión de hemoderivados en estos pacientes, además de obedecer indicaciones clínicas para su uso, debe considerar dos puntos particulares. Los pacientes con SCID son vulnerables a padecer enfermedad de injerto contra hospedero (EICH) por aquellos linfocitos del donador aún presentes en los hemoerivados a utilizar, y que frecuentemente puede desencadenar la muerte del paciente. Así mismo todos los pacientes con SCID son candidatos a TCPH y las múltiples transfusiones pueden condicionar alosensibilización, disminuyendo la tasa de éxito del TCPH.

Tratamiento oportuno y de amplio espectro de procesos infecciosos – la ausencia de un sistema inmune adaptativo en los pacientes con SCID, los hace particularmente vulnerables a padecer cualquier tipo de infección. Debido a la misma ausencia de elementos indispensables para montar una respuesta inmune, los pacientes con SCID no presentan las mismas manifestaciones clínicas de procesos infecciosos que otros pacientes. El esperar a que las manifestaciones clínicas y de laboratorio sean francas de un deterioro o a tener un aislamiento para iniciar o modificar un tratamiento antimicrobiano puede llevar a la muerte del paciente. El tratamiento antimicrobiano de amplio espectro con un alto índice de sospecha y con los máximos esfuerzos para identificar el o los microorganismos implicados deberá permitir optimizar el tratamiento antimicrobiano de estos pacientes. Pero el tratamiento empírico de amplio espectro ofrece la mayor ventaja teórica.

Intervenciones misceláneas – los pacientes con SCID representan el extremo más vulnerable de los pacientes afectados con IDPs. Además de las comorbilidades y complicaciones derivadas como efecto directo del defecto del sistema inmune, >90% de los pacientes presentan otras alteraciones a su vez derivadas del compromiso de su estado de salud, como la falla de medro, desnutrición, osteopenia, retraso en el desarrollo psicomotor, problemas renales, gastrointestinales, metabólicos, entre otros. Diversas intervenciones, dependientes de las manifestaciones de cada paciente son administradas, como: nutrición parenteral total, nutrición mixta, anabólicos, dietas hipercalóricas, dietas elementales,

MEDICINA BASADA EN EVIDENCIAS

Cabe mencionar que ninguna de las intervenciones previamente mencionadas ha sido estudiada en ensayos clínicos aleatorizados. La mayoría de las intervenciones obedecen un sustento

teórico, y la experiencia de distintos centros de referencia, donde la acumulación de pacientes ha permitido implementar estándares relativos de atención. Algunas otras medidas provienen del éxito en otras poblaciones (i.e. pacientes con cáncer, o VIH, u otras IDPs en quienes se ha podido estudiar la profilaxis antimicrobiana por ejemplo – específicamente el uso de profilaxis para *Pneumocystis jirovecii*, hongos, o virus). Aun así se reconoce que la atención es heterogénea y varía de un centro a otro. Los esfuerzos en primer mundo han estado orientados a homogenizar los algoritmos diagnósticos, así como los estándares del acondicionamiento del TCPH, la fuente y dosis de células a trasplantar, así como los tratamientos para evitar falla del injerto, EICH y pérdidas tardías del injerto. Sin embargo el lapso entre el diagnóstico y el trasplante es una zona gris, de intervenciones diagnósticas y terapéuticas no consensadas en la literatura y que obedecen tanto las necesidades clínicas sentidas, como la experiencia y los recursos de cada centro por separado.

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

El Instituto Nacional de Pediatría, es el centro nacional de referencia para el diagnóstico y tratamiento de las IDP, recibe pacientes con SCID provenientes de diferentes partes de la República Mexicana. En los últimos años, se han realizado campañas de información y educación para médicos de primer contacto (generales y especialistas) sobre el diagnóstico de inmunodeficiencias primarias, lo que ha permitido incrementar el diagnóstico de estas enfermedades.

Tras la referencia de pacientes a nuestro centro, nos hemos percatado de que existe gran heterogeneidad en el tratamiento que reciben estos pacientes en diferentes centros del país, e inclusive dentro del mismo INP. Existe variabilidad en las medidas instauradas dependiendo del médico que reciba por primera vez a estos pacientes. Esto puede ser debido a que se trata de enfermedades poco frecuentes, a que no muchos médicos tienen experiencia en el manejo de estos pacientes y a que no existe un protocolo de atención establecido que permita homogenizar su tratamiento. Si bien es cierto que se la medicina asistencial se debe individualizar, existen ciertas medidas que deberían aplicarse a todos los casos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las inmunodeficiencias combinadas graves (SCID) son mortales en >90% de los pacientes durante los primeros 2 años de vida.²⁴ Actualmente el tratamiento de primera línea consiste en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), sin embargo la disponibilidad de un donador compatible; la preparación del paciente y del donador para llevarlo a cabo consume en promedio 6 meses (rango 3 y 12).²⁴ Durante este período las complicaciones infecciosas, inflamatorias y autoinmunes modifican el pronóstico y afectan el desenlace de los pacientes aún si son trasplantados. Las infecciones virales, bacterianas, fúngicas y en muchas ocasiones polimicrobianas son las responsables de la mayor parte de las muertes (i.e. aproximadamente 90% de la mortalidad en este grupo se explica por infecciones no controladas).²³ El tratamiento de soporte que se proporciona durante el período de espera para el trasplante es crítico para lograr condiciones ideales del paciente y mejorar la sobrevivencia.

El Instituto Nacional de Pediatría (INP) es el centro nacional de referencia para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con SCID.

Actualmente en el INP la atención médica de los pacientes con SCID no se realiza bajo un estándar, y se basa principalmente en el juicio y experiencia del clínico que atiende al paciente. Este tipo de práctica es susceptible a una gran variabilidad dependiente de la pericia, experiencia y conocimientos del clínico en cuestión.

En la literatura médica no existen publicadas guías de práctica clínica, consensos, ni lineamientos que ofrezcan una atención "estándar" a estos pacientes, específicamente en el período que abarca desde el diagnóstico y hasta el acondicionamiento para el TCFH. El tratamiento de estos pacientes difiere de un centro a otro, inclusive en la misma ciudad (i.e. Hospital Infantil de México Federico Gómez y Centro Médico Nacional Siglo XXI donde la experiencia es mínima y prácticamente no se diagnostican estos pacientes, pero también incluyendo al Instituto Nacional de Pediatría, donde no se tiene un documento, manual operativo, consenso formal).

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Pregunta subyacente: ¿Cómo podemos mejorar la atención de los pacientes con SCID?

Pregunta principal: ¿Cuáles son las intervenciones diagnóstico-terapéuticas que de acuerdo a un consenso de expertos clínicos en inmunodeficiencias primarias se deben otorgar a los pacientes con diagnóstico de SCID?

Preguntas secundarias:

1. ¿Cuáles son las intervenciones diagnósticas que se deben realizar en todos los pacientes con SCID?
2. ¿Cuáles son las intervenciones terapéuticas que se deben realizar en todos los pacientes con SCID?
3. ¿Cuáles son las intervenciones diagnósticas que se deben realizar en algunos pacientes con SCID?
4. ¿Cuáles son las intervenciones terapéuticas que se deben realizar en algunos pacientes con SCID?

OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN:

Objetivo principal: generar una guía de tratamiento para pacientes con SCID.

Objetivos secundarios: describir las semejanzas y diferencias de los distintos lineamientos de atención de diferentes centros de referencia de pacientes con SCID.

JUSTIFICACIÓN:

No existen guías de práctica clínica, parámetros prácticos, guías. Cada centro de referencia tiene sus propias prácticas, algunas de ellas se basan en un documento escrito que puede recibir varios nombres (i.e. manual operativo, guías departamentales, parámetros prácticos, etc.).

En la literatura médica existen sustentos teóricos que apoyan las diferentes intervenciones diagnósticas y terapéuticas que se recomiendan en estos pacientes. Dichas declaraciones se encuentran de manera aislada, no consensada y no basadas en la evidencia. No existen ensayos

clínicos que aporten información de carácter científico clínico práctico sobre la eficacia y seguridad de dichas intervenciones. Ante un escenario relativamente poco frecuente, con alta mortalidad y que habitualmente requiere un tercer nivel de atención en salud para su tratamiento, consideramos que los aspectos a tratar conllevan un grado de incertidumbre, especulación y complejidad no reflejada en la literatura médica actual.

El método Delphi permite reunir un grupo de expertos clínicos, con conocimientos del tema, distintas perspectivas y experiencias clínicas, para abordar un problema complejo, y consecuentemente lograr un consenso reflexivo, considerado, e integrativo. La interacción de los expertos mediante la colaboración libre y anónima de los argumentos permite generar un proceso de decisión grupal, mismo que ha probado ser superior a las opiniones individuales.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Enfoque de la Investigación: Tratamiento

Población de interés: Pacientes mexicanos con diagnóstico de SCID.

Diseño de la Investigación: Consenso de expertos, método Delphi modificado – electrónico, ciego.

Tipo de investigación: secundaria.

Material de estudio:

- Protocolos de atención clínica.
- Consensos institucionales de atención clínica.
- Estándares de atención clínica.
- Lineamientos de atención clínica.
- Declaraciones de atención clínica.
- Parámetros prácticos de atención clínica.
- Material adicional proporcionado por expertos del tema.

PRIMER FASE - RECOPIACIÓN DE INFORMACIÓN EXISTENTE.

Solicitamos la colaboración de expertos clínicos adscritos a los principales centros de referencia de diagnóstico y tratamiento de pacientes con SCID de Europa, Estados Unidos de América, Canadá y América Latina. Mediante comunicación electrónica se solicitaron específicamente los documentos que guíen la atención clínica de pacientes con SCID que utiliza su institución como estándar.

Lista de contactos e instituciones correspondientes.

***ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA* -----**

Boston Children's Hospital

Dr. Luiggi Notarangelo – Jeffrey Modell Chair of Pediatric Immunology Research

Children's Hospital of Philadelphia

Dr. Kathleen Sullivan – Chief, Division of Allergy and Immunology

Children's Hospital of Seattle Dr. Troy R. Torgerson – Associate Professor, co-director of the Immunodeficiency Molecular Diagnostics Laboratory

Texas Children's Hospital Dr. Jordan Scott Orange – Chief, Section of Immunology, Allergy and Rheumatology & Director, Texas Children's Hospital Center for Human Immunobiology

National Institute of Allergy and Infectious Diseases
Dr. Steven M. Holland Chief, Laboratory of Clinical Infectious Diseases & Chief, Immunopathogenesis Section

National Institutes of Health
Dr. Joao Bosco Oliveira Head, Human Disorders of Lymphocyte Homeostasis Unit Assistant Director, Immunology Service, DLM

University of California San Francisco Benioff Children's Hospital
Dr. Jennifer Puck Director of UCSF Benioff Children's Hospital Pediatric Immunology Center

Louisiana State University School of Medicine - Children's Hospital
Dr. Ricardo Sorensen Professor of Pediatrics, Head, Department of Pediatrics

David Geffen School of Medicine at UCLA Los Angeles, California
Dr. E. Richard Stiehm Professor of Pediatrics, David Geffen School of Medicine at UCLA
Mattel Children's Hospital at UCLA
UCLA Center for Health Sciences

CANADA -----

The Hospital for Sick Children Dr. Chaim Roifman – Division Head, Immunology & Allergy

ITALIA -----

Istituto Tecnologie Biomediche, Consiglio Nazionale delle Ricerche, San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy

Dr. Anna Villa Jefe de la Unidad de
Terapia Génica para WASP/Omenn

INGLATERRA -----

*Centre for Immunodeficiency, Molecular Immunology Unit, UCL Institute of Child Health
Department of Clinical Immunology, Great Ormond Street Hospital NHS Foundation Trust*

Dr. Bobby Gaspar Head,
Molecular Immunology Unit

FRANCIA -----

The Rockefeller University and Howard Hughes Medical Institute; Paris Descartes University; INSERM, Necker Hospital for Sick Children.

Dr. Jean-Laurent Casanova
Investigator, Howard Hughes Medical Institute
Head, St. Giles Laboratory of Human Genetics of
Infectious Diseases

SUECIA -----

The Queen Silvia Children's Hospital
Dr. Anders Fasth

Professor, Department of Pediatrics, University of
Gothenburg, Sahlgrenska akademien, The
Sahlgrenska Academy, Institute of clinical sciences.

ALEMANIA -----

Ludwig-Maximilians-Universität München

Dr. Christoph Klein Principal Investigator Lab
Christoph Klein & Professor and Chair, Department of
Pediatrics, University of Munich

ARGENTINA -----

Hospital Nacional de Pediatría S.A.M.I.C "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

Dr. Matías Oleastro Jefe de Clínica Médica en Inmunología

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutierrez"

Dra. Liliana Bezrodnik Jefe de Grupo de Trabajo de Inmunología

BRASIL -----

Instituto de Ciencias Biomédicas – Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Antonio Condino Neto Profesor Titular Laboratorio de Inmunología
Humana

Instituto de Medicina – Recife, Brasil

Dr. Joao Bosco Oliveira Director de Investigación del Instituto de Medicina
Integral

COLOMBIA -----

*Grupo de Inmunodeficiencias Primarias (IDP) de la Sede de Investigación Universitaria -SIU-,
Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina de la Universidad de
Antioquia.*

Dr. José Luis Franco Director

SEGUNDA FASE - CONSENSO DE EXPERTOS BAJO ESQUEMA DELPHI MODIFICADO:

TRABAJO PRE-ELIMINAR DEL COMITÉ ORGANIZADOR (UIID-INP)

El comité organizador referido en adelante como la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias Primarias del Instituto Nacional de Pediatría (UIID-INP) realizó las siguientes actividades previas al consenso de expertos.

- a) Elaboración de documento explicativo e invitaciones a participar para el panel de expertos.
- b) Integración del planteamiento del problema y objetivos del estudio para incluir en la invitación de participación.
- c) Integración del panel de expertos.
- d) Selección del moderador de comunicación.
- e) Redacción del cuestionario inicial.

Con la información recolectada en la fase I, se realizó un análisis descriptivo de la información, clasificando cada una de las intervenciones diagnósticas o terapéuticas en distintos dominios de acuerdo a su naturaleza. Esto permitirá dar a conocer las estrategias y prácticas de los diferentes centros invitados. El comité organizador generó una lista de intervenciones agrupadas en dichos dominios.

Uso de hemoderivados.

Profilaxis antimicrobiana.

Tratamiento antifúngico.

Tratamiento antiviral.

Tratamiento antibacteriano.

Pruebas diagnósticas para infecciones por bacterias.

Pruebas diagnósticas para infecciones por virus.

Pruebas diagnósticas para infecciones por micobacterias.

Pruebas diagnósticas para infecciones por hongos.

Métodos de aislamiento y protección para disminuir transmisión de enfermedades infecciosas.

Intervenciones nutricionales específicas.

Tratamiento con inmunoglobulina humana intravenosa.

Inmunizaciones.

Laboratorios básicos.

Estudios de imagen.

Estudios especializados.

CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA LOS PARTICIPANTES CONSIDERADOS EXPERTOS:

Los participantes considerados expertos son médicos mexicanos y latinoamericanos con formación en aquellas áreas que son las más expuestas al tratamiento de pacientes con diagnóstico de SCID. Además de la formación y habilidades clínicas, deben tener otros atributos que les permita ser considerados expertos y/o líderes de opinión.

- I. Formación académica y experiencia clínica.-

Médico, con especialización en alergia e inmunología clínica (pediátrica o de adultos) con estudios de post-grado en inmunodeficiencias primarias o con experiencia de más de 5 años trabajando en el campo clínico asistencial de pacientes con inmunodeficiencias primarias.

Médico, con especialización en infectología (pediátrica o de adultos) con estudios de post-grado en inmunodeficiencias primarias o con experiencia de más de 5 años trabajando en el campo clínico asistencial de pacientes con inmunodeficiencias primarias.

II. Excelencia científica y/o técnica.-

Al menos 50% de los expertos deberán ser científicos integrados al Sistema Nacional de Investigadores, del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, y/o al Sistema Institucional de Investigadores en Ciencias Médicas de la Secretaría de Salud.

No es un requisito indispensable debido a que podría generar sesgo de selección, pudiendo incluir expertos científicos con menor experiencia clínica y excluir expertos clínicos con menor experiencia científica.

III. Experiencia y reconocimiento internacional.-

Los expertos del panel deberán cumplir con alguno de los siguientes requisitos:

- Dos publicaciones científicas en revistas indizadas y con difusión internacional.
- Dos ponencias en congresos internacionales con temas afines a inmunodeficiencias primarias.
- Autoría de capítulo o libro referente a inmunodeficiencias primarias.
- Miembro de alguna sociedad de Inmunodeficiencias Primarias
Sociedad Latino Americana de Inmunodeficiencias (LASID)
Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID)
Clinical Society of Immunodeficiencies (CIS)

Proceso y grupo de expertos a invitar: (DATO CONFIDENCIAL)

Paso 1: Generación de lista de recursos de conocimientos.

Estratificación de expertos.

Expertos que cumplan **TODOS** los requisitos – **expertos clase I.**

Expertos que cumplan el **MÍNIMO** de los requisitos – **expertos clase III.**

Expertos que no estén en clase I ni clase III – **expertos clase II.**

Paso 2: Llenar la lista de recursos de conocimientos.

Paso 3: Nominar expertos adicionales:

Junto con la invitación que se les externó a los expertos previamente mencionados, se les solicitó que nominaran candidatos pertinentes al panel, y que proporcionaran sus datos de contacto y los argumentos para su inclusión. Esto pretende acceder al mayor número de expertos posible.

INVITACIÓN:

Todos aquellos clínicos mexicanos y de Latinoamérica considerados expertos fueron invitados mediante un correo electrónico personalizado, que fue enviado en el mes de octubre de 2014. Este correo expresaba la esencia del proyecto, así como los detalles del proceso en sí.

CONVENIO DE NO DIVULGACIÓN:

Aquellos expertos que aceptaron participar firmaron un convenio de no divulgación para asegurar que el desarrollo del consenso se realice de una manera ciega, con el objetivo de evitar sesgo de acarreo.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN DE LOS PARTICIPANTES CONSIDERADOS EXPERTOS:

Todo aquel experto que no entregue las respuestas a los correos electrónicos en las fechas especificadas en cualquiera de las rondas, que viole el convenio de no divulgación o que bajo criterio del comité organizador comprometa el desarrollo del consenso será automáticamente dado de baja del consenso.

RONDAS:

Todas las rondas se llevarán a cabo mediante correos electrónicos, que serán enviados desde el correo personal del responsable de comunicaciones del comité organizador (txscid@gmail.com).

PRIMERA RONDA

Se envió mediante correo electrónico la lista de las distintas intervenciones diagnósticas y terapéuticas obtenidas de la primera fase para que cada uno de los expertos contestara si está ACUERDO o EN DESACUERDO para cada una de las intervenciones propuestas. Así mismo, en esta primera ronda se dio opción para comentarios libres, sugerencias y propuestas por los expertos.

Toda la información de las réplicas de los correos electrónicos de la primera ronda será extraída por el responsable de comunicación del comité organizador y se redactará un informe para generar la información de la segunda ronda.

SEGUNDA RONDA

Se enviará mediante correo electrónico la síntesis de las respuestas, opiniones y comentarios de cada experto con respecto a cada intervención, junto con la siguiente información e indicaciones:

Información: se especificarán todas aquellas intervenciones en las que hubo una concordancia mayor de 0.80 (índice Kappa) entre los expertos.

Estas intervenciones ya no serán consideradas “controvertidas” y se descartarán o se integrarán al consenso mexicano a partir de este punto.

Información: se proporcionará una síntesis de aquellas intervenciones consideradas opcionales con sus respectivas tasas de concordancia, así como las condiciones y circunstancias clínicas que llevarían a tomar la decisión de realizar o no la intervención.

A partir de la segunda ronda, y en todas las rondas subsecuentes (se espera un total de entre 4 a 6 rondas) ya no habrá posibilidad de comentarios abiertos ni nuevas propuestas. Sólomanete se podrán responder a cada una de las intervenciones en forma dicotómica: DE ACUERDO o EN DESACUERDO.

Aquellas intervenciones que continúen siendo “controvertidas” (i.e. tasa de concordancia <80%) después de las 6 rondas, se integrarán al consenso latinoamericano como tal, junto con los argumentos más consistentes manifestadas en el proceso.

PRUEBAS ESTADÍSTICAS

Coefficiente W de Kendall de concordancia.

Valores posibles: de 0 a 1, donde 0 = no consenso y 1 = consenso perfecto.
(0.7 acuerdo suficiente)(0.85 consenso satisfactorio).

Prueba de McNemar

Para evaluar variabilidad entre coeficiente W de una ronda y otra subsecuente.

Si no hay diferencia y no cumple el criterio de $W > 0.80$ quedará como “no consensada” y se expresará como tal con los respectivos argumentos.

RESULTADOS ESPERADOS DE LA INVESTIGACIÓN:

Como informe final se redactará un documento único que pretenderá homogenizar la atención de los pacientes con diagnóstico de SCID en México y Latinoamérica, con el objetivo de mejorar el estado de salud en el lapso que ocurre desde el diagnóstico y hasta antes del TCPH. Este documento recibirá el nombre homónimo a este protocolo, y servirá como una guía de referencia accesible a los clínicos involucrados en el cuidado de estos pacientes.

CRONOGRAMA

La elaboración del protocolo se realizó en el mes de julio de 2014, y en la última semana del mismo mes se sometió a revisión por el comité de investigación del INP, obteniendo la aprobación correspondiente.

Se pretende escribir un manuscrito para someter a una revista de alto impacto para julio-agosto del 2015.

RESULTADOS

Se presentan para fines de esta tesis los resultados de la primera ronda del consenso. El resto de rondas del método Delphi se realizarán en el transcurso de febrero a junio de 2015 y al final se redactará un documento que sirva como guía de referencia para el manejo de pacientes con SCID en Latinoamérica, desde el momento del diagnóstico hasta el tratamiento definitivo mediante trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Se invitaron a 41 expertos de 7 países a participar. Contestaron 30 expertos (73%), de 5 países quienes además sugirieron a otros 12 expertos, a quienes se les invitó a participar, y contestaron 4 (33%). El cuestionario fue leído y contestado en su totalidad por 34 expertos de 5 países (México, Brasil, Argentina, Perú, Costa Rica).

Se consideró una intervención como consensada si hubo una tasa de acuerdo con índice kappa ≥ 0.75 . Iniciando con la palabra CONSENSADO o NO CONSENSADO de cada intervención seguida de su índice Kappa se encuentra cada una de las intervenciones analizadas.

A continuación se enlistan las intervenciones sometidas a consenso, así como el grado de concordancia que se logró en cada una de ellas.

Se reportan también las intervenciones nuevas sugeridas por los expertos durante la primera ronda y que no habían sido consideradas inicialmente por el comité organizador. Dichas intervenciones se someterán a consenso en las siguientes rondas.

1. Métodos de aislamiento y protección para disminuir transmisión de enfermedades infecto-contagiosas.

- 1.1 Todos los pacientes deben hospitalizarse en el momento del diagnóstico o sospecha diagnóstica de SCID. **NO CONSENSADA (KAPPA 0.51)**
- 1.2 Todos los pacientes que se hospitalicen, se deberán internar en habitaciones aisladas. **CONSENSADA (KAPPA 0.94)**
- 1.3 Todos los pacientes deben mantenerse en condiciones de aislamiento protector estricto (habitaciones de un solo paciente, con presión positiva y filtros de aire de alta eficiencia <HEPA>, restricción de visitas, uso de guantes, cubre-bocas, gorro, botas, aseo de manos con técnica de tres tiempos con clorhexidina al 4% iodopovidona o equivalente, dieta estéril). **CONSENSADA (KAPPA 0.89)**
- 1.4 Si en el hospital de referencia para el tratamiento de SCID no hay disponibilidad de un cuarto aislado se deberá transferir al paciente a un hospital con dicha disponibilidad mientras se dispone de espacio en el hospital de referencia. **NO CONSENSADA (KAPPA 0.58)**

1.5 Si el paciente está en buenas condiciones generales (asintomático) podrá cuidarse en casa bajo las siguientes condiciones domiciliarias:

- 1.51 *La casa donde se cuide al niño deberá tener agua, luz, drenaje y algún medio de comunicación (teléfono, celular). CONSENSADA (KAPPA 0.83)*
- 1.52 *No se deberá exponer a otros niños. NO CONSENSADA (KAPPA 0.70)*
- 1.53 *Limitar el cuidado del paciente a 1 ó 2 familiares. CONSENSADA (KAPPA 0.83)*
- 1.54 *Restricción estricta de visitas. CONSENSADA (KAPPA 0.83)*
- 1.55 *No exposición a animales de ningún tipo. CONSENSADA (KAPPA 0.94)*
- 1.56 *Lavado de manos, uso de alcohol, clorhexidina o similar por parte de los cuidadores. CONSENSADA (KAPPA 0.94)*
- 1.57 *Restricción de exposición a familiares enfermos. CONSENSADA (KAPPA 0.94)*
- 1.58 *Padres y/o cuidador confiables y previamente capacitados en el diagnóstico y cuidado del paciente. CONSENSADA (KAPPA 0.94)*

1.59 No vacunar con agentes vivos (varicela, rotavirus, fiebre amarilla, polio oral, rubéola, parotiditis, cólera, tifoidea oral) a familiares cuidadores. **CONSENSADA (KAPPA 0.94)**

1.60 Uso de cubre-bocas por los cuidadores del paciente. **NO CONSENSADA (KAPPA 0.70)**

1.61 **NUEVA INTERVENCIÓN** - Al decidir el egreso hospitalario de un paciente con diagnóstico o sospecha de SCID, tomar en cuenta la cercanía de la vivienda al hospital.

1.62 **NUEVA INTERVENCIÓN** Considerar la posibilidad de visitas domiciliarias por un pediatra a pacientes con diagnóstico de SCID en manejo ambulatorio.

1.63 **NUEVA INTERVENCIÓN** Limpiar regularmente con alcohol las paredes de la habitación donde estará el paciente en su domicilio.

1.64 **NUEVA INTERVENCIÓN** Se debe evitar la exposición del paciente con SCID a plantas y animales en su domicilio.

1.65 **NUEVA INTERVENCIÓN** Asegurar la disponibilidad de agua potable en el domicilio del paciente con SCID antes de decidir el manejo ambulatorio.

1.6 Si el paciente tiene herman@s en casa se deberá considerar como un criterio para hospitalizar. **NO CONSENSADA (KAPPA 0.56)**

1.7 A la entrada del cuarto del paciente con SCID debe haber notificaciones visibles de las medidas preventivas y de cuidado general a realizar por el personal de salud y afines antes de entrar a dicha habitación. **CONSENSADA (KAPPA 1)**

1.8 Todas las personas (cuidadores, estudiantes, personal de enfermería, personal médico, personal de limpieza) que entren a la habitación del paciente deben utilizar:

1.81 Cubre-bocas. **CONSENSADA (KAPPA 1)**

1.82 Bata exclusiva para esa habitación. **CONSENSADA (KAPPA 0.79)**

1.83 Gorro. **NO CONSENSADA (KAPPA 0.55)**

1.84 Botas. **NO CONSENSADA (KAPPA 0.51)**

1.85 Aseo de manos con técnica de 3 tiempos (aseo quirúrgico). **NO CONSENSADA (KAPPA 0.70)**

1.86 Restringir el acceso de estudiantes (medicina, enfermería, nutrición, etc) a la habitación de pacientes con SCID.

1.87 Utilizar material de limpieza desechable cada vez que se realice el aseo de la habitación de un paciente con SCID.

1.88 Evitar que la enfermera encargada del cuidado de los pacientes con SCID estén en contacto simultáneo con pacientes que padezcan padecimientos infecciosos.

1.9 Se debe restringir la entrada de personas en la medida de lo posible a la habitación. **CONSENSADA (KAPPA 1)**

1.10 Se debe evitar el contacto con cualquier persona con síntomas de cualquier proceso infeccioso, incluyendo síntomas leves (i.e. gripa, catarro, tos, diarrea, etc.). **CONSENSADA (KAPPA 1).**

1.11 Se debe evitar el contacto con otros niños para evitar contagio de enfermedades infecciosas. **CONSENSADA (KAPPA 0.94).**

1.12 En caso de que el paciente requiera de algún estudio que no pueda realizarse en su habitación (i.e. estudios de imagen), el paciente deberá ser atendido en el área respectiva sin esperar y sin estar en contacto con otros pacientes. **CONSENSADA (KAPPA 0.94)**

1.13 Se debe dar capacitación especial a todo el personal médico y de enfermería que participa en el cuidado de estos pacientes. **CONSENSADA (KAPPA 1)**

1.14 NUEVAS INTERVENCIONES DE CUIDADOS GENERALES

1.14.1 *Asignar a personal de enfermería específico para la atención de los pacientes con SCID, tratando de disminuir al máximo posible la rotación de este personal para estos pacientes.*

1.14.2 *Corroborar el esquema de vacunación completo en todos los adultos que tienen contacto estrecho con pacientes con SCID.*

1.14.3 *En recién nacidos con sospecha de SCID, notificar en el expediente y en la cuna del paciente (letrero) que NO se debe aplicar vacuna BCG por ningún motivo.*

1.14.4 *Desinfectar los juguetes y aparatos electrónicos como teléfonos, tabletas, videojuegos, antes de que ingresen a la habitación de pacientes con SCID.*

2.1 Se debe administrar profilaxis vs bacterias y P. jirovecci con trimetoprim/sulfametoxazol. **NO CONSENSADO (KAPPA 0.41)**

2.2 La profilaxis con TMP/SMX podrá iniciarse a partir de las 2 semanas de vida, siempre y cuando la concentración de bilirrubinas sea normal. **CONSENSADO (KAPPA 0.78)**

2.3 Se debe administrar profilaxis contra infecciones por hongos con itraconazol (10mg/kg/día) todos los días o fluconazol (impregnación 6-12mg/kg/do, seguida de 3-6 mg/kg/día) todos los días a todos los pacientes. **CONSENSADO (KAPPA 0.89)**

2.4 Se debe administrar profilaxis antiviral con aciclovir 200mg/6-8 horas vía oral todos los días a todos los pacientes hasta recibir tratamiento curativo. **NO CONSENSADO (KAPPA 0.42)**

2.5 Se debe administrar profilaxis antiviral con valganciclovir (5mg/kg/día una vez al día) todos los días a todos los pacientes hasta recibir tratamiento curativo. **NO CONSENSADO (KAPPA 0.42)**

2.6 Se deberá suspender el seno materno hasta tener certeza del estado materno con respecto a infección por CMV. El seno materno estará contraindicado en toda madre que pueda transmitir CMV. (Si no es posible realizar estos exámenes de una manera oportuna, se preferirá suspender seno materno y proporcionar alimentación con fórmula láctea). **CONSENSADO (KAPPA 0.88)**

2.7 Se deberá administrar pavilizumab 15mg/kg en dosis mensuales por 5 meses iniciando en temporada de infecciones por virus sincicial respiratorio. **NO CONSENSADO (KAPPA 0.54)**

3.1 **NUEVA INTERVENCIÓN** - Para los pacientes que hayan sido vacunados con BCG (independientemente de sintomatología) deberán recibir antifímicos:

3.2 Para los pacientes que hayan sido vacunados con BCG (independientemente de sintomatología) deberán recibir tratamiento con: **NO CONSENSADO (KAPPA 0.27)**

3.11 *Isoniacida, rifampicina, etambutol, claritromicina.* (14/34)

3.12 *Isoniacida y rifampicina.* (11/34)

3.13 *Isoniacida en monoterapia.* (4/34)

3.14 *No deberán recibir tratamiento si no tienen síntomas.* (5/34)

3.3 Se debe evitar el uso de pirazinamida como parte del tratamiento antifímico de aquellos pacientes que han recibido vacuna BCG (*Mycobacterium bovis*) debido a resistencia intrínseca del microorganismo. **CONSENSADO (KAPPA 0.83)**

4. Tratamiento con inmunoglobulina humana intravenosa (IGIV) y/o subcutánea (IGSC)

4.1 Se debe iniciar inmediatamente tratamiento sustitutivo con IGIV en todos los pacientes. **CONSENSADO (KAPPA 1)**

4.2 La primer dosis de inmunoglobulina deberá administrarse por vía endovenosa siempre. **CONSENSADO (KAPPA 0.89)**

4.3 La primera dosis de IGIV deberá ser mínimo de 1gr/kg/do. **NO CONSENSADO (KAPPA 0.48)**

4.4 La dosis de IGIV sustitutiva mínima deberá ser de 400 a 600mg/kg/do cada 3 a 4 semanas. **CONSENSADO (KAPPA 1)**

4.5 La dosis de IGSC sustitutiva mínima es de 100-200mg/kg/do cada 1 a 2 semanas. **NO CONSENSADO (KAPPA 0.64)**

4.6 Se deben administrar dosis adicionales de inmunoglobulina humana durante procesos infecciosos activos. **NO CONSENSADO (KAPPA 0.62)**

4.7 Se debe cuantificar la concentración sérica de IgG para modificar dosis de tratamiento?

4.71 ¿Con qué frecuencia se deberá cuantificar la concentración de IgG con la finalidad de modificar dosis de tratamiento? **NO CONSENSADO (KAPPA 0.10)**

4.71.1 *Justo antes de cada infusión, hasta mantener niveles superiores a 600mg/dL en al menos 2 determinaciones continuas.* (11/34)

4.71.2 *Cada 6 meses.* (1/34)

4.71.3 *Se deberá individualizar y sólo si hay indicadores clínicos que hagan pensar en insuficiencia de dosis.* (17/34)

5. Aplicación de inmunizaciones.

5.1 La aplicación de vacunas derivadas de microorganismos vivos atenuados (i.e. BCG, rotavirus, varicela, sarampión, rubéola, parotiditis, fiebre amarilla, fiebre tifoidea, cólera, polio oral, influenza intra-nasal) está contraindicada. **CONSENSADA (KAPPA 0.94)**

5.2 Se debe aplicar la vacuna de influenza de manera normal en todos los pacientes. **NO CONSENSADA (KAPPA 0.44)**

5.3 Se debe evitar la aplicación de cualquier vacuna en todos los pacientes. **NO CONSENSADA (KAPPA 0.44)**

5.4 La aplicación de vacunas derivadas de microorganismos vivos atenuados (i.e. BCG, rotavirus, varicela, sarampión, rubéola, parotiditis, fiebre amarilla, fiebre tifoidea, cólera, polio oral, influenza intra-nasal) esta contraindicada en los familiares cercanos de los pacientes. **CONSENSADA (KAPPA 0.83)**

5.5 Se debe asegurar la aplicación de todas las vacunas que no sean de microorganismos vivos atenuados en los familiares cercanos de los pacientes. **CONSENSADA (KAPPA 0.88)**

5.6 Se debe evitar la aplicación de vacunas derivadas de microorganismos vivos atenuados (i.e. BCG, rotavirus, varicela, rubéola, sarampión, parotiditis, fiebre amarilla, fiebre tifoidea, cólera, polio oral, influenza intra-nasal) en el personal médico y paramédico que atiende a estos pacientes. **NO CONSENSADA (KAPPA 0.49)**

5.7 Se debe aplicar la vacuna de influenza anualmente en todos los familiares cercanos, el personal médico y paramédico que tiene contacto con pacientes con SCID. **CONSENSADA (KAPPA 1.0)**

6. Aspectos dietéticos y nutricionales.

6.1 En caso de suspender seno materno, la alimentación deberá proporcionarse con fórmula preparada en condiciones estériles. **CONSENSADA (KAPPA 1)**

6.2 Todos los pacientes deberán ser evaluados por Gastroenterología y Nutrición para establecer un plan nutricional intensivo (considerando incluso nutrición parenteral total, mixta o nutrición mediante sonda orogástrica / nasogástrica). **CONSENSADA (KAPPA 0.83)**

6.3 La fórmula ideal a administrar obedecerá condiciones clínicas. (iniciando con fórmula de acuerdo a edad, y sólo en caso de síntomas específicos se seleccionará alguna fórmula especializada). **CONSENSADA (KAPPA 0.94)**

6.4 La fórmula ideal a administrar en todos los casos deberá ser una fórmula especial (i.e. composición a base de péptidos o aminoácidos = extensamente hidrolizada, semielemental, elemental). **NO CONSENSADA (KAPPA 0.66)**

6.5 Deberá evaluarse la somatometría (peso, talla, perímetro cefálico) semanalmente en todos los pacientes. **NO CONSENSADA (KAPPA 0.74)**

6.6 La dieta de los pacientes ablactados debe ser baja en bacterias y/o estéril. **CONSENSADA (KAPPA 1.0)**

6.7 **NUEVA INTERVENCIÓN** - Evitar el almacenamiento de alimentos en la habitación de los pacientes con SCID.

7. Tratamiento antimicrobiano.

7.1 Ante la sospecha de un proceso infeccioso, se deberá iniciar tratamiento antimicrobiano empírico de amplio espectro (cubriendo bacterias Gram positivas, Gram negativas, micobacterias, hongos y virus) en todos los pacientes. **NO CONSENSADA (KAPPA 0.60)**

7.2 ¿Qué antimicrobianos considera apropiados en el tratamiento empírico inicial de un proceso infeccioso sospechado en pacientes con SCID?

7.21 *Antibacterianos con cobertura para Gram (+) y Gram (-) (e.g. cefalosporina de 3er generación)* **CONSENSADO (KAPPA 0.88)**

7.22 *Ganciclovir.* **NO CONSENSADO (KAPPA 0.53)**

7.23 *Antifúngico a dosis terapéuticas (fluconazol, voriconazol, posaconazol o anfotericina B, o caspofungina).* **NO CONSENSADO (KAPPA 0.47)**

7.24 *Incrementar dosis de TMP/SMX a dosis terapéutica.* **NO CONSENSADO (KAPPA 0.45)**

7.25 *Antifímicos (2 a 4 medicamentos).* **NO CONSENSADO (KAPPA 0.65)**

7.3 En los pacientes con un proceso infeccioso sospechado se deberá buscar exhaustivamente el foco infeccioso y microorganismo responsable para dirigir el tratamiento.

7.31 *Biometría hemática completa con diferencial.* **CONSENSADO (KAPPA 1.0)**

7.32 *Hemocultivos (min 2) para bacterias, hongos y micobacterias.* **CONSENSADO (KAPPA 1.0)**

7.33 *Urocultivo para bacterias, hongos y micobacterias.* **CONSENSADO (KAPPA 0.94)**

7.34 *Coprocultivo.* **CONSENSADO (KAPPA 0.75)**

- 7.35 *Búsqueda de coccidias y parásitos (incluyendo isospora spp / coccidioides spp).*
NO CONSENSADO (KAPPA 0.53)
- 7.35.1 **NUEVA INTERVENCIÓN** - *Búsqueda de coccidias y parásitos (incluyendo isospora spp / coccidioides spp) sólo en caso de diarrea.*
- 7.36 *Búsqueda de formas micóticas en orina.* **NO CONSENSADO (KAPPA 0.57)**
- 7.37 *Búsqueda de formas micóticas en lesiones de uñas, boca, piel.* **NO CONSENSADO (KAPPA 0.49)**
- 7.38 *Carga viral para CMV.* **CONSENSADO (KAPPA 0.88)**
- 7.39 *Carga viral para EBV.* **CONSENSADO (KAPPA 0.78)**
- 7.40 *PCR para micobacterias.* **NO CONSENSADO (KAPPA 0.63)**
- 7.41 *Cuantiferón.* **NO CONSENSADO (KAPPA 0.50)**
- 7.42 *Antígeno de Candida.* **NO CONSENSADO (KAPPA 0.57)**
- 7.43 *Antígeno de Aspergillus.* **NO CONSENSADO (KAPPA 0.66)**
- 7.44 *Búsquedas de BAAR en jugo gástrico.* **NO CONSENSADO (KAPPA 0.52)**
- 7.45 *Búsquedas de BAAR en orina.* **NO CONSENSADO (KAPPA 0.49)**
- 7.46 *Radiografía de tórax.* **CONSENSADO (KAPPA 1.0)**
- 7.47 *Tomografía computada de tórax con contraste y ventana pulmonar.* **NO CONSENSADO (KAPPA 0.54)**
- 7.48 *Ultrasonido de abdominal (búsqueda de fungomas, abscesos, colecciones, etc.).*
NO CONSENSADO (KAPPA 0.70)
- 7.49 *Broncoscopia y toma de lavado bronquioalveolar.* **NO CONSENSADO (KAPPA 0.50)**
- 7.49.1 **NUEVA INTERVENCIÓN** - *Broncoscopia y toma de lavado bronquioalveolar, sólo en caso de síntomas respiratorios.*
- 7.50 **NUEVA INTERVENCIÓN** - *Realizar valoración oftalmológica para descartar procesos infecciosos a este nivel.*
- 7.51 **NUEVA INTERVENCIÓN** - *Realizar punción lumbar en pacientes con SCID menores de 6 meses que presentan fiebre sin foco infeccioso identificado.*
- 7.52 **NUEVA INTERVENCIÓN** - *Realizar ecocardiograma a los pacientes con SCID que presentan fiebre sin foco evidente.*
- 7.4 Cuando se tenga información de algún microorganismo involucrado se deberá ajustar la cobertura antimicrobiana, sin suspender profilaxis habitual. **CONSENSADO (KAPPA 0.88)**
- 7.5 El tratamiento empírico con ganciclovir se suspenderá una vez que se cuente con carga viral negativa para CMV. **CONSENSADO (KAPPA 0.88)**
- 7.6 Si se corrobora infección por CMV (i.e. carga viral positiva), el tratamiento deberá continuarse por 14 días después de resuelta la sintomatología y con resultado negativo de carga viral de CMV por PCR. **NO CONSENSADO (KAPPA 0.74)**
- 8.1 Todos los hemoderivados deben ser negativos a serología para CMV, desleucocitados e irradiados para eliminar riesgo de enfermedad injerto vs hospedero e infección por CMV. **CONSENSADO (KAPPA 1.0)**
- 8.2 Se debe limitar el uso de hemoderivados a situaciones que pongan en riesgo la vida de estos pacientes. **CONSENSADO (KAPPA 0.83)**

9. Pruebas rutinarias de laboratorio.

9.1 Seleccione aquellos laboratorios que se deberán solicitar en TODOS los pacientes al momento de que se clasifica al paciente como SCID o probable SCID.

9.11 Inmunoglobulinas completas (IgG, IgA, IgE, IgM). **NO CONSENSADO (KAPPA 0.49)**

9.12 Subpoblaciones de linfocitos (CD3, CD4, CD8, CD16/56, CD19) **CONSENSADO (KAPPA 1.0)**

9.13 Subpoblaciones de linfocitos T (CD3CD45RA, CD3CD45RO) **NO CONSENSADO (KAPPA 0.70)**

9.13.1 **NUEVA INTERVENCIÓN** Subpoblaciones de linfocitos T (CD3CD45RA, CD3CD45RO) sólo en caso de linfocitos presentes en biometría hemática o citometría de flujo.

9.14 Estudios de radiosensibilidad en todos los pacientes con microcefalia. **NO CONSENSADO (KAPPA 0.53)**

9.15 Estudios de radiosensibilidad en todo los pacientes con inmunofenotipo T-B- **NO CONSENSADO (KAPPA 0.49)**

9.15.1 **NUEVA INTERVENCIÓN** - Estudios de radiosensibilidad en todos los pacientes con microcefalia e inmunofenotipo T-B-

9.16 Estudios para determinar injerto materno o por transfusión previa (CD3CD45RA, CD3D45RO / cariotipo / determinación de quimerismo por HLA) **NO CONSENSADO (KAPPA 0.55)**

9.16.1 **NUEVA INTERVENCIÓN** - Estudios para determinar injerto materno o por transfusión previa (CD3CD45RA, CD3D45RO / cariotipo / determinación de quimerismo por HLA) sólo en pacientes con síntomas de enfermedad injerto vs hospedero.

9.17 Estudios de linfoproliferación con diferentes estímulos (PMA, PHA, antiCD3/CD28) **CONSENSADO (KAPPA 0.79)**

9.18 Determinar las concentraciones de TRECs. **NO CONSENSADO (KAPPA 0.60)**

9.19 Buscar micobacterias en todos los pacientes que hayan recibido vacuna BCG (búsqueda de BAAR, PCR en líquidos correspondientes, tinciones en biopsias realizadas). **NO CONSENSADO (KAPPA 0.74)**

9.20 Carga viral para CMV y EBV. **CONSENSADO (KAPPA 0.94)**

9.21 Biopsiar toda lesión evidente en piel (además microscopía de luz, solicitar tinciones para hongos y micobacterias, enviar a cultivo bacterias, hongos, micobacterias). **NO CONSENSADO (KAPPA 0.70)ç**

9.22 Tinción KOH en toda lesión en piel, mucosas y anexos. **NO CONSENSADO (KAPPA 0.55)**

9.23 Marcadores serológicos de respuesta inflamatoria (i.e. VSG, PCR, procalcitonina)
NO CONSENSADO (KAPPA 0.57)

9.24 Evaluación de función multiorgánica (i.e. Biometría hemática completa con diferencial, TGO, TGP, DHL, GGT, FA, Albúmina, Globulinas, BT, BD, BI, BUN, Cr, Glucosa, Ácido úrico, Na, K, Cl, Ca, P, Mg, Examen general de orina)
NO CONSENSADO (KAPPA 0.74)

9.25 **NUEVA INTERVENCIÓN** - Realizar estudio de NBT o DHR en pacientes con sospecha de inmunodeficiencia grave en los primeros meses de vida.

9.26 **NUEVA INTERVENCIÓN** - Solicitar niveles séricos de ácido úrico en todos los pacientes.

9.26.1 **NUEVA INTERVENCIÓN** - Solicitar niveles séricos de ácido úrico sólo en pacientes con inmunofenotipo T-B-

9.27 **NUEVA INTERVENCIÓN** - Guardar muestra de sangre en papel filtro de todos los pacientes con SCID, previo a realizar cualquier tipo de transfusión.

9.28 **NUEVA INTERVENCIÓN** - Guardar muestras de material genético tanto del paciente como de ambos padres siempre que sea posible.

9.29 **NUEVA INTERVENCIÓN** - Realizar estudios para evaluar el repertorio de TCR en pacientes con SCID.

10. Estudios de imagen.

10.1 Realizar radiografía de tórax en todos los pacientes (evaluar parénquima, infiltrados, cambios óseos y presencia o no de sombra tímica). **CONSENSADO (KAPPA 0.94)**

10.2 **NUEVA INTERVENCIÓN** - Solicitar radiografías simples de huesos largos en todos los pacientes con sospecha o diagnóstico de SCID.

10.3 Realizar ultrasonido de timo. **NO CONSENSADO (KAPPA 0.62)**

10.4 Realizar tomografía de alta resolución pulmonar en todos los pacientes que presentan o han presentado síntomas respiratorios para determinar la presencia y/o extensión de daño pulmonar. **NO CONSENSADO (KAPPA 0.73)**

10.5 Los estudios de gabinete que involucren radiación ionizante deberán ser minimizados en los pacientes con inmunofenotipo T-B- (a menos que se haya descartado radiosensibilidad). **CONSENSADO (KAPPA 1.0)**

11. Valoraciones protocolarias.

11.1 Se solicitará valoración por servicio de Inmunología.

CONSENSADO (KAPPA 1.0)

11.2 Se solicitará valoración de la Unidad de Trasplantes de Células Progenitoras Hematopoyéticas. **CONSENSADO (KAPPA 1.0)**

11.3 Se solicitará valoración por servicio de Infectología. **CONSENSADO (KAPPA 0.83)**

11.4 Se solicitará valoración por servicio de Gastroenterología y Nutrición. **CONSENSADO (KAPPA 0.89)**

11.5 Se solicitará valoración por servicio de Genética. **NO CONSENSADO (KAPPA 0.74)**

11.6 Se solicitará valoración por Psicología (para los padres).

CONSENSADO (KAPPA 0.94)

11.7 **NUEVA INTERVENCIÓN** Se solicitará valoración por Neurología.

11.8 **NUEVA INTERVENCIÓN** Se solicitará valoración e intervención temprana por Rehabilitación.

11.9 **NUEVA INTERVENCIÓN** Notificar y solicitar valoración temprana por servicios de cuidado crítico (aún cuando no esté inestable el paciente) y establecer programas intrahospitalarios que aseguren el acceso inmediato de pacientes con SCID a áreas críticas en cuanto lo necesiten.

11.10 **NUEVA INTERVENCIÓN** Se solicitará valoración por Neurología.

11.11 **NUEVA INTERVENCIÓN** Solicitar valoración por oftalmología.

11.12 **NUEVA INTERVENCIÓN** Solicitar valoración por cardiología.

11.13 **NUEVA INTERVENCIÓN** Solicitar valoración e intervención temprana de los servicios de rehabilitación.

11.14 **NUEVA INTERVENCIÓN** Notificar directamente a banco de sangre sobre el ingreso de pacientes con sospecha o diagnóstico de SCID al hospital.

11.15 **NUEVA INTERVENCIÓN** Asegurar intervención temprana de trabajo social en conjunto con el equipo médico.

11.16 **NUEVA INTERVENCIÓN** Solicitar valoración por hematología.

12. ¿Qué otras intervenciones diferentes a las mencionadas en la lista (diagnósticas y/o terapéuticas) realiza usted en sus pacientes con SCID? Y ¿por qué las realiza?

12.1 **NUEVA INTERVENCIÓN** Siempre solicitar estudio post-mortem en todos los pacientes con SCID que desafortunadamente fallecen.

12.2 **NUEVA INTERVENCIÓN** Solicitar estudio PET en pacientes con SCID con sospecha de proceso infeccioso sin foco identificado.

12.3 NUEVA INTERVENCIÓN Solicitar estudios de HLA en el paciente y sus familiares cercanos desde el momento en que se confirma el diagnóstico.

12.4 NUEVA INTERVENCIÓN Realizar tamizaje auditivo y visual en todos los pacientes con SCID.

12.5 NUEVA INTERVENCIÓN Realizar aspirado de médula ósea en todo paciente con SCID y sospecha de disgenesia reticular.

12.6 NUEVA INTERVENCIÓN Realizar y anexar en el expediente árbol genealógico de todos los pacientes con SCID, con un registro mínimo de 3 generaciones.

12.7 NUEVA INTERVENCIÓN Solicitar serie esofago-gastro-duodenal en todos los pacientes.

12.8 NUEVA INTERVENCIÓN Solicitar carga viral para VIH en todos los pacientes.

12.9 NUEVA INTERVENCIÓN Iniciar tratamiento con factor de transferencia además de la inmunoglobulina sustitutiva y los antibióticos profilácticos.

12.10 NUEVA INTERVENCIÓN Implementar una hoja de recolección de datos especial para pacientes con SCID en el expediente clínico.

12.11 NUEVA INTERVENCIÓN Considerar la realización de broncoscopia y lavado broncoalveolar en todos los pacientes con SCID que ingresen por neumonía.

12.12 NUEVA INTERVENCIÓN Asignar equipo médico (estetoscopio, baumanómetro, monitor, etc.) exclusivo para el uso de un paciente con SCID.

Con estos resultados, se redactó y elaboró el cuestionario para la segunda ronda de este consenso, el cual ya fue enviado a todos los expertos participantes y se contestará nuevamente de forma anónima y electrónica. En los próximos meses se realizarán las siguientes rondas del consenso hasta llegar al documento final.

CONCLUSIONES

Este trabajo pretendo estandarizar los cuidados generales y la atención médica de todos los pacientes con SCID, ya que hasta el momento la mayoría de las medidas se basan en la experiencia y en las prácticas habituales de cada centro. Lograr esta estandarización permitirá lograr una mejor calidad de atención no sólo en centros de alta especialidad por inmunólogos, sino por médicos de primer contacto como pueden ser médicos generales y/o pediatras, así como médicos de otras especialidades pediátricas. Además, este consenso a permitido estrechar lazos y lograr la colaboración de inmunólogos e infectólogos no sólo latinoamericanos sino también de Estados Unidos y Europa, enriqueciendo la colaboración de nuestro país y del Instituto Nacional de Pediatría con centros especializados en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con inmunodeficiencias primarias.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS
BIBLIOGRAFÍA

1. Ortega Martos L., López Medina JA, Peña Ortega JA. Diagnóstico clínico de las inmunodeficiencias primarias. *Vox Pediátrica* 2000;(89) 2: 30-34.
2. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chatila T, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front Immunol*, 5: 162.
3. Roifman C, Somech R, Kafadas F, et al. Defining combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 2012; 130 (1): 177-83.
4. Gennery A, Cant A. Diagnosis of severe combined immunodeficiency. *J Clin Pathol* 2001; 54: 191-95.
5. Van der Burg M, Gennery A. The expanding clinical and immunological spectrum of severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 561-71.
6. Megan Cooper A, Pommering Thomas I, Katalin Korányi M. Primary Immunodeficiencies. *Am Fam Physician* 2003; 34 (68):2001-11.
7. ESID
8. LASID
9. García-Cruz ML, Camacho R, Ortega-Martell JA, Berrón-Pérez R, Espinosa-Rosales F, Hernández-Bautista V, Rojas-Garrido A. Registro de inmunodeficiencias primarias en pacientes mexicanos en una institución de tercer nivel: experiencia de 30 años. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas* 2002;12(2): 74-80.
10. Coria-Ramírez E, Espinosa-Padilla S, Espinosa-Rosales F, et al. Panorama epidemiológico de las inmunodeficiencias primarias en México. *Revista Alergia México* 2010; 57 (5): 159-63.
11. Ochs
12. Marciano B, Huang CH, Joshi G, Rosenzweig S, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1134-41.
13. Hernández Nieto, Leticia. TESIS: Estudio descriptivo de la evolución de las complicaciones por vacunación e BCG en pacientes con inmunodeficiencia combinada severa en el Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 39 años. TESIS DE POSGRADO, Diciembre 2010.
14. Cossu F. Genetics of SCID. *Italian Journal of Pediatrics* 2010; 36: 76.
15. Cunningham-Rundles C, Ponda P. T- and B-cell primary immunodeficiency diseases. *Nature Reviews Immunology* 2005; 5: 880-92.
16. Notarangelo LD, Sorensen R. Is it necessary to identify molecular defects in primary immunodeficiency disease? *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122 (6): 1069-73.
17. Barron M, Makhija M, Hagen L, et al. Increased Resting Expenditure is Associated with Failure to Thrive in Infants with Severe Combined Immunodeficiency. *J Pediatr* 2011; 159: 628-32.
18. Lai Ping So A, Mayer L. Gastrointestinal manifestations of primary immunodeficiency disorders. *Semin Gastrointest Dis* 1997; 8 (1): 22-32.
19. Agarwal S, Mayer L. Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11 (9): 1050-63.
20. Roifman C, Grunebaum E. Transplantation using HLA-matched unrelated donors for patients suffering from severe combined immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin N Am* 2010; 30: 63-73.

21. Hönig M, Friedrich W. HLA-haploidentical donor transplantation in severe combined immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin N Am* 2010; 30: 31-44.
22. Dell Riley M, Lokhnygina Y, Buckley R. Long-term clinical outcome of patients with severe combined immunodeficiency who received related donor bone marrow transplants without pretransplant chemotherapy or post-transplant GVHD prophylaxis. *J Pediatr* 2009; 155: 834-40.
23. Lipstein E, Vorono S, Browning M, et al. Systematic evidence review of newborn screening and treatment of severe combined immunodeficiency. *Pediatrics* 2010; 125: e1226-35.
24. Mironishi Y, Imai K, Nakagawa N, et al. Identification of severe combined immunodeficiency by T-Cell receptor excision circles quantification using neonatal Guthrie cards. *J Pediatr* 2009; 155: 829-33.
25. Puck J. Neonatal screening for severe combined immunodeficiency. *Current Opinion in Pediatrics* 2011; 23: 667-73.
26. Verbsky J, Thakar M, Routes J. The Wisconsin approach to newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 622-27.
27. TESIS: Ramírez Rosa María Nidesha. Estudio descriptivo de la evolución de pacientes con inmunodeficiencia primaria trasplantados con células progenitoras en el departamento de inmunología del Instituto Nacional de Pediatría desde 2002. Tesis de posgrado, Junio 2011.
28. Dvorak CC, Cowan MJ, Logan BR, Notarangelo LD, Griffith LM, Puck JM, Kohn DB, Shearer WT, O'Reilly RJ, Fleisher TA, Pai SY, Hanson IC, Pulsipher MA, Fuleihan R, Filipovich A, Goldman F, Kapoor N, Small T, Smith A, Chan KW, Cuvelier G, Heimall J, Knutsen A, Loechelt B, Moore T, Buckley RH. "The natural history of children with severe combined immunodeficiency: baseline features of the first fifty patients of the primary immune deficiency treatment consortium prospective study 6901." *J Clin Immunol.* 2013 Oct;33(7):1156-64. doi: 10.1007/s10875-013-9917-y)
29. (IDF SCID Newborn Screening Campaign en <http://primaryimmune.org/idf-advocacy-center/idf-scid-newborn-screening-campaign/>; consultado 27/07/2014)
30. Modell V, Knaus M, Modell F. "An analysis and decision tool to measure cost benefit of newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID) and related T-cell lymphopenia." *Immunol Res.* 2014 Mar 6. [Epub ahead of print]