



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

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

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA EVOLUCION Y
TRATAMIENTO DE PACIENTES MEXICANOS CON
INMUNODEFICIENCIA COMUN VARIABLE ATENDIDOS EN
EL INP Y REFERIDOS A LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN
DE INMUNODEFICIENCIAS DEL INP DE 1970 AL 2012

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
CURSO DE POSGRADO DE ALTA
ESPECIALIDAD EN INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

PRESENTA
DR. RAÚL DORBEKER AZCONA

TUTOR DE TESIS
DRA LIZBETH BLANCAS GALICIA

COTUTORES:
DRA SARA E. ESPINOSA PADILLA
DR. MARCO ANTONIO YAMAZAKI NAKASHIMADA




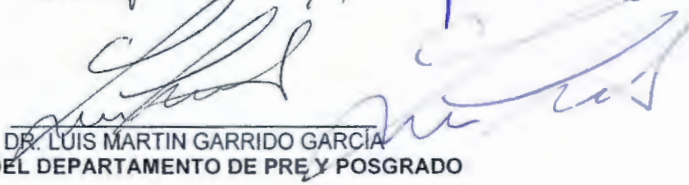
MEXICO, DF 2013

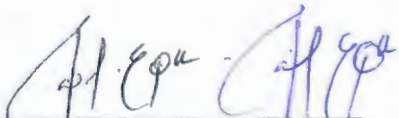
INP
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACION

C I D
NO CIRCULA

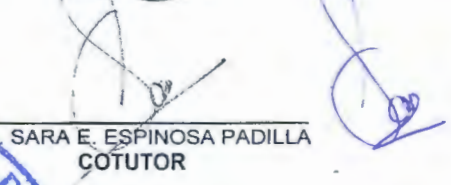
Estudio descriptivo de la evolución y tratamiento de pacientes mexicanos con inmunodeficiencia común variable atendidos en el INP y referidos a la unidad de investigación de inmunodeficiencias del INP de 1970 al 2012


DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA


DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCÍA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO


DR. FRANCISCO J. ESPINOSA ROSALES
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE ALTA ESPECIALIDAD EN
INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN PEDIATRÍA


DRA. NIZBETH BLANCAS GALICIA
TUTOR DE TESIS


DRA. SARA E. ESPINOSA PADILLA
COTUTOR




DR. MARCO ANTONIO YAMAZAKI NAKASHIMADA
COTUTOR

AGRACECIMIENTOS

A Astrid. Por todo tu apoyo brindado en este proyecto, sin duda no hubiera llegado tan lejos de no haber sido por ti, gran parte de este logro es gracias a ti. Muchas gracias por tu tiempo, por tu apoyo, y por estar siempre a mi lado en los buenos momentos y por supuesto en los malos. Gracias por formar parte de mi vida y por ser una parte fundamental en este proyecto de vida. Te invito a seguir creciendo juntos.
Te amo

A Julieta. Por haber llegado a mi vida, por ser la fuente de inspiración para seguir adelante, y por impulsarme a ser mejor cada día. Sigue siendo la luz que ilumina mi camino.

A mis Padres, Norma y Raúl. Por haberme impulsado a llegar hasta acá, por haberme brindado las herramientas necesarias para lograr todo esto, por todo su sacrificio realizado, por sus consejos, y ánimos para seguir adelante.

A mis hermanos, Momis y Vic.

A la Dra. Susana Bernal y al Dr. René Martínez, siempre interesados y muy al pendiente.

Al Dr. Francisco J. Espinosa Rosales, por brindarme la oportunidad de pertenecer a este selecto grupo y por todo su apoyo brindado, así como a sus enseñanzas.

A la Dra. Sara E. Espinosa Padilla, por todas sus enseñanzas, consejos, y tiempo dedicado durante este año.

Al Dr. Marco Antonio Yamazaki Nakashimada, por ser un pilar importante en mi formación como subespecialista, por todas sus atenciones, enseñanzas, y consejos. Muchas gracias Dr. Yamal!

A la Dra. Lizbeth Blancas, Dra. Edith González, Dr. Saúl Lugo, a la Dra. Laura Berrón, Dra. Gabriela López, al MC. Edgar Medina, por sus enseñanzas y por compartir su conocimiento conmigo.

Al Dr. Said E. Arablin Oropeza, por tu compañía en este largo recorrido, y te deseo el mejor de los éxitos.

A mis pacientes

A mis maestros

ÍNDICE:

| | |
|---------------------------------|----|
| Resumen..... | 5 |
| Antecedentes..... | 6 |
| - Definición..... | 6 |
| - Epidemiología..... | 6 |
| - Tipo de herencia..... | 6 |
| - Patogenia..... | 6 |
| - Manifestaciones Clínicas..... | 7 |
| - Diagnóstico..... | 9 |
| - Diagnóstico Diferencial..... | 10 |
| - Estudios de Laboratorio..... | 10 |
| - Complicaciones..... | 11 |
| - Causa de Muerte..... | 11 |
| - Tratamiento..... | 11 |
| Planteamiento del Problema..... | 12 |
| Justificación..... | 13 |
| Preguntas de Investigación..... | 13 |
| Hipótesis..... | 14 |
| Objetivos..... | 14 |
| Diseño del Estudio..... | 15 |
| - Población Objetivo..... | 15 |
| - Población Elegible..... | 15 |
| - Criterios de Selección..... | 15 |
| - Ubicación..... | 16 |
| - Metodología..... | 16 |
| - Análisis estadístico..... | 16 |
| - Consideraciones Éticas..... | 17 |
| Resultados..... | 17 |
| Discusión..... | 19 |
| Bibliografía..... | 21 |
| Anexos..... | 22 |
| - Variables..... | 22 |
| - Cuestionario..... | 25 |
| - Tablas y figuras..... | 26 |

I N P
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN

RESUMEN

Título: Estudio descriptivo de la evolución y tratamiento de pacientes mexicanos con inmunodeficiencia común variable atendidos en el INP y referidos a la unidad de investigación de inmunodeficiencias del INP de 1970 al 2012

Autores: Dr. Raúl Dorbeker Azcona, Dr. Francisco J. Espinosa Rosales, Dra. Sara E. Espinosa Padilla, Dr. Marco Antonio Yamazaki Nakashimada

Antecedentes: La inmunodeficiencia común variable es uno de las deficiencias de anticuerpos más frecuentes, se caracteriza por 2 desviaciones estándar por debajo de lo normal de inmunoglobulinas, respuesta de anticuerpos a antígenos alterada y mayor susceptibilidad a infecciones crónicas y recurrentes. Los pacientes cursan con una amplia gama de manifestaciones clínicas aparte de las infecciones, como autoinmunidad (citopenias autoinmunes), manifestaciones gastrointestinales (diarrea crónica), enfermedades alérgicas, enfermedad linfoproliferativa y mayor susceptibilidad a neoplasias. El tratamiento actual es con gammaglobulina sustitutiva de manera mensual

Objetivo: presentar las características clínicas de pacientes con IDCV que fueron atendidos en el INP y referidos a la unidad de investigación en inmunodeficiencias durante 1970-2012.

Métodos: Estudio retrospectivo en pacientes con criterios diagnósticos de atendidos en el INP y referidos a la unidad de Investigación en inmunodeficiencias. Se recolectaron datos demográficos de los expedientes, edad de inicio de síntomas, edad al diagnóstico, antecedentes heredofamiliares, infecciones, autoinmunidad, enfermedad linfoproliferativa, alergia, malignidad, niveles de inmunoglobulinas al diagnóstico, y la vía de administración, dosis y periodicidad de la gammaglobulina intravenosa de cada paciente. Los datos se analizaron con estadística descriptiva y se

Resultados: Reportamos 26 pacientes con criterios de IDCV, 14 hombres y 12 mujeres. Encontramos retardo en el diagnóstico con una media de 48 meses (22-128). Los valores séricos de inmunoglobulinas al momento del diagnóstico en mg/dl fueron IgG 216 (114-316), IgM 21 (12-121), IgA 21 (6-26) e IgE 4.6 (1-8) UI/ml. El 81% de los pacientes presentaron neumonía. Hubo una disminución del número de neumonías antes y después del tratamiento con gammaglobulina ($p=0.028$). Del total del grupo, 27% presentaron enfermedades autoinmunes, 35% cursaron con alergias, 35% presentaron diarrea crónica, 62% bronquiectasias, 73% tos crónica, 50% adenomegalias. Solo un paciente presentó enfermedad linfoproliferativa, ninguno desarrolló neoplasia.

Conclusiones: El retardo en el diagnóstico y en el inicio de gammaglobulina sustitutiva que se encontró en los pacientes repercutió en la presencia de complicaciones como bronquiectasias.

1. ANTECEDENTES

a. DEFINICION.

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es una inmunodeficiencia primaria, que puede presentarse con múltiples fenotipos clínicos; se caracteriza por una falla en la producción de anticuerpos.

b. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de IDCV se ha calculado 1 de cada 25,000 a 1 de cada 75,000 nacidos vivos al año.¹⁻³

Se han descrito dos picos de inicio de la enfermedad, de 1-5 años y de 16- 20 años de edad, sin predominio en género.¹ La mayoría de los pacientes con IDCV son de origen Caucásicos (50-70%), un menor porcentaje mestizos (19.8-20%) y sólo se ha reportado el 1.5% de origen Afroamericano (1.5%).¹

En un estudio de cohorte iraní se analizaron 65 pacientes, con edad 24 y 537 meses; quienes observaron que la supervivencia global a 5 años fue del 60%.¹

En un estudio realizado Llobet y cols de una cohorte con edad 16 niños entre 7 meses y 16 años, encontraron que el 60-69% fueron hombres. La edad del diagnóstico oscilo entre 7 meses y 15 años y la edad media al diagnóstico fue de 7.5 años. El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento oscilo entre 2 y 112 meses siendo la media de 45 meses.^{1,2}

En EUA se reporta un retraso en el diagnóstico de entre 5 a 6 años, mientras que en Europa es de alrededor de 4 años.⁴

c. TIPO DE HERENCIA.

Debido a la naturaleza polimórfica de esta enfermedad, ha sido difícil clasificarla en un patrón de transmisión hereditario específico, pues la mayoría de los casos son esporádicos, solo el 10-15% de los casos tiene un patrón de herencia definido (casos con mutaciones en TACI, ICOS, BAFF-R, BAFF, CD19, MSH5).^{5,6}

Se han encontrado algunos datos que apoyan la presencia de factores hereditarios como son las familias con varios miembros afectados con IDCV, con deficiencia exclusiva de IgA, o los pacientes que debutan con deficiencia de IgA y evolucionan a IDCV.⁵

d. PATOGENIA

El defecto de la IDCV está localizado en la fase terminal de la maduración del linfocito B, afectando la producción de anticuerpos producidos por las células plasmáticas o el cambio de isotipo de Inmunoglobulina IgM a IgG; la alteración es generalmente intrínseca a la población de células B aunque en algunos casos la función regulatoria de las células T es defectuosa con o sin deficiencia de células B.²

Actualmente se han encontrado mutaciones en pacientes con IDCV en 5 genes *ICOS* (Inducible T-cell costimulator), *TNFRSF13B* o *TACI* (tumor necrosis factor superfamily, member 13B), *TNFRSF13C* o *BAFFR* (tumor necrosis factor superfamily member 13C), *CD19* y recientemente en *MSH5*.²⁴

e. MANIFESTACIONES CLINICAS

- Infecciones

Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes destacan la presencia de infecciones recurrentes (86%), a cualquier nivel respiratorio (56.9 - 81%) y gastrointestinales (57- 77 %), asociándose ambos tipos frecuentemente.^{5,7}

Dentro de las infecciones respiratorias se ha reportado otitis media con una frecuencia del (63%), neumonía (85%) y sinusitis (66%); los agentes patógenos aislados han sido principalmente bacterias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae* (30%) y *Hemophilus influenzae* y se ha descrito susceptibilidad a micoplasma en estos pacientes.^{1,2}

En diferentes estudios clínicos internacionales se han reportado susceptibilidad a infecciones en otros órganos: infecciones cutáneas (26 %), conjuntivitis (18.5%), meningitis (9 - 25%), sepsis (1.5-16%), pielonefritis (12.3%), mastoiditis (10%), osteomielitis (1.5%), artritis séptica, (3%) y celulitis periorbital (3%)^{1,6}

En el caso de que los pacientes no sean diagnosticados y tratados de manera oportuna y efectiva, las infecciones pulmonares de repetición conducen a la aparición de bronquiectasias (31-34%) y bronquitis crónica (31%), estas predisponen a padecer infecciones graves por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*.^{6,7}

Las infecciones del tubo digestivo, cuyos agentes infecciosos más frecuentes a este nivel son *Campylobacter jejuni*, rotavirus y *Giardia lamblia*, siendo este ultimo el causante de diarrea (50%).^{5,7}

Las infecciones virales no son frecuentes, pero se han reportado algunas infecciones por virus del herpes zoster, citomegalovirus y hepatitis C en los pacientes con IDCV²⁸ La infección por herpes virus tipo 8 se ha asociado a la presencia de síndromes linfoproliferativos^{1,2}

Se han reportado también infecciones por agentes oportunistas como *Pneumocystis jirovecii*, citomegalovirus, micobacterias atípicas y criptococo.²

- **Enfermedades Autoinmunes**

La asociación con enfermedad autoinmune en IDCV se ha reportado en el 15-31% de los pacientes, las mujeres son más afectadas que los hombres.^{15,7}

Las manifestaciones más frecuentes son la purpura trombocitopénica y la anemia hemolítica autoinmune (5-15.4%), incluso algunos pacientes debutan con estos síndromes como primera manifestación de IDCV. Otras alteraciones autoinmunes menos frecuentes reportadas son artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, hiper e hipoparatiroidismo, anemia perniciosa, anemia aplásica, alopecia areata, psoriasis, hepatitis autoinmune, vitiligo, cirrosis biliar primaria, enfermedad celíaca, diabetes mellitus insulino-dependiente y presencia anticuerpos anti-IgA circulantes.^{25,7}

- **Manifestaciones Gastrointestinales**

Las manifestaciones gastrointestinales están presentes en un 50% de los casos con IDVC, las más frecuentes son diarrea crónica y malabsorción intestinal, otros síndromes descritos han sido enfermedad inflamatoria intestinal, esprúe celíaco, linfangiectasia intestinal, enfermedad de Hirschsprung, hepatitis crónica y aguda, quiste hepático, obstrucción de vías biliares.^{26,8} La biopsia intestinal de los pacientes con IDCV muestra vellosidades atrofiadas junto con infiltración linfocitaria de la lámina (hiperplasia linfoide modular).⁹

- **Enfermedades Alérgicas**

Se ha reportado que la IDCV tiene asociación con rinitis alérgica, asma, urticaria, eccema, alergia a medicamentos y anafilaxia.^{1,7}

- **Neoplasias**

Los pacientes con IDCV tienen mayor riesgo de desarrollar neoplasias hematológicas y sólidas (mama, próstata, ovario, piel y colon), las más frecuentes son el linfoma de Hodgking y cáncer de estómago, con un riesgo 300 y 50 veces respectivamente mayor en comparación con la población general.⁵

La linfoproliferación maligna en pacientes con inmunodeficiencias primarias puede estar relacionada a la infección por virus Epstein Barr (VEB), defectos en la inmunoregulación, y/o inestabilidad genética.⁵

- **Síndrome Linfoproliferativo.**

Los pacientes con IDCV presentan un síndrome linfoproliferativo que se manifiesta con granulomas multi-sistémicos y son una causa del incremento de la morbi-mortalidad. El pulmón es el órgano que se afecta con mayor frecuencia y severidad, hígado, ganglios linfáticos, riñón, médula ósea, cerebro, piel, bazo y tracto gastrointestinal pueden también estar involucrados, infiltrados por células inflamatorias; clínicamente los pacientes pueden presentar hepatoesplenomegalia y adenomegalias. También han sido descritos como cuadro sarcoidosis-like, especialmente cuando se localizan en pulmón. La presencia de granulomas afecta a un 10-22% de los pacientes y la edad de presentación varía entre los 18-34 años.

Aunque los granulomas son más frecuentes en los adultos, una tercera parte de los pacientes pediátricos pueden presentarlos siendo en ellos el primer dato clínico de IDCV, esta complicación se asocia con un retraso en el diagnóstico de la inmunodeficiencia y una disminución en la supervivencia.

La prevalencia de autoinmunidad, particularmente anemia hemolítica autoinmune, es mayor del 50% en pacientes con IDCV y granulomas.^{2,10,11}

- **Crecimiento y desarrollo**

Se han realizado estudios donde reportan retraso importante en el crecimiento y desarrollo de los pacientes en aproximadamente el 16-28%, con mayor frecuencia en aquellos con síntomas atópicos y/o con intolerancia alimentaria, al igual que en pacientes que han presentado diarrea crónica causada por infecciones gastrointestinales.^{1,12}

- **Respuesta a vacunas**

Los pacientes con IDCV presentan una pobre respuesta a vacunas de antígenos polisacáridos y proteicos.^{6,13} Rezaei y cols., en un estudio de 25 pacientes con IDCV, encontraron falta de títulos protectores posterior a la vacunación con la vacuna de meningococo; los pacientes tuvieron mayor predisposición a infecciones a nivel pulmonar y bronquiectasia por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* a nivel pulmonar y a bronquiectasias.¹⁴

f. **DIAGNÓSTICO**

Los siguientes criterios diagnósticos para la IDCV han sido descritos por ESID (European Society for Immunodeficiencies): esid.org

Diagnóstico probable.

Paciente femenino o masculino con disminución importante de IgG (Al menos 2 DS por debajo de la media para la edad) y disminución importante de al menos uno de los isotipos IgM o IgA, y que cumpla los siguientes tres criterios:

- 1) Inicio de la inmunodeficiencia después de los 2 años de edad.
- 2) Ausencia de isohemaglutininas y pobre respuesta a vacunas.
- 3) Exclusión de otras causas de hipogammaglobulinemia.

Diagnóstico posible

Paciente masculino o femenino con disminución importante (de al menos 2DS por debajo de la media para la edad) en al menos de uno de los isotipos mayores (IgM, IgG e IgA), y que cumpla los siguientes tres criterios:

- 1) Inicio de la inmunodeficiencia después de los 2 años de edad.
- 2) Ausencia de isohemaglutininas y pobre respuesta a vacunas.
- 3) Exclusión de otras causas de hipogammaglobulinemia.

g. **DIAGNOSTICO DIFERENCIAL**

Es importante recalcar que el diagnóstico de IDCV, especialmente en la infancia, solo se puede realizar después de la exclusión de otras inmunodeficiencias como síndrome de Híper IgM, agammaglobulinemia ligada al X, síndrome linfoproliferativo ligado al X y específicamente en menores de 2 años de edad se debe excluir la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia.^{5,6}

Asimismo cuando los niveles de inmunoglobulinas se encuentran disminuidos es necesario descartar causas secundarias de hipogammaglobulinemia, como: quemaduras, enteropatías perdedoras de proteínas, proteinuria en rango nefrótico, neoplasias, o medicamentos como captopril, cloroquina, primaquina, carbamazepina, fenitoína, fenclofenaco, sulfazalacina, sales de oro y penicilamina.¹⁵

h. **ESTUDIOS DE LABORATORIO**

Cuando la presentación clínica de un paciente es compatible con el diagnóstico de inmunodeficiencia humoral, es necesario realizar estudios de laboratorio apropiados como: biometría hemática completa con diferencial, examen general de orina, perfil metabólico, inmunoglobulinas séricas incluyendo IgG, IgA, IgM, IgE, serología para VIH (Virus Inmunodeficiencia Humana); en casos seleccionados se debe solicitar electrolitos en sudor, citometría de flujo para subpoblaciones linfocitarias y complemento.⁴

Una vez que la clínica y los laboratorios básicos apoyan una IDCV se debe caracterizar las poblaciones celulares por citometría de flujo, que pueden alterarse o no en IDCV (ver cuadro 1).

El hallazgo de mutaciones en TACI, ICOS, CD19, BAFF-R, MSH5 confirman el diagnóstico definitivo, sin embargo hay que recordar que existen aún casos en los que aún no se identifica la mutación.^{4,16}

Cuadro 1.

| Subpoblaciones de LB por citometría de flujo | |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Célula B madura | (CD22+, CD27-) % del total de linfocitos B |
| Célula B de memoria | (CD22+, CD27+) % del total de linfocitos B |
| Célula B transicional | (CD19+, CD24+Hi, CD38+Hi) % del total de linfocitos B |
| Plasmablastos | (CD19+, CD24-, CD38+Hi) % del total de linfocitos B |

i. COMPLICACIONES

Las complicaciones en los pacientes con IDCV, son secundarias a las infecciones, autoinmunidad, granulomas y neoplasia, asociadas a los siguientes procedimientos quirúrgicos: adenoidectomía, amigdalectomía, biopsias de ganglios, timpanocentesis, fenestración de senos paranasales, mastoidectomía, fistulas gastrointestinales y esplenectomía.^{1,2}

j. CAUSAS DE MUERTE

Las causas de muerte más frecuentes reportadas en la literatura son: linfoma, Infecciones pulmonares crónicas asociadas a cor pulmonale, perforación intestinal, insuficiencia hepática, infecciones severas.^{6,9}

k. TRATAMIENTO.

El tratamiento de elección en los pacientes con IDCV es la restitución con gammaglobulina humana intravenosa o subcutánea, disminuye significativamente la incidencia de neumonía, admisiones hospitalarias por infecciones y previene la enfermedad pulmonar crónica.^{2,17}

Los antimicrobianos son parte integral del tratamiento de la IDCV, debido a que la GGIV por sí sola no es suficiente para prevenir o erradicar las infecciones activas.⁵

El tratamiento de los granulomas que ha demostrado eficacia es el uso de esteroides, hidroxicloroquina, ciclofosfamida, metotrexate e infliximab, con pobre respuesta.²

No se recomienda la administración de vacunas en pacientes que reciben terapia de reemplazo con gammaglobulina, debido a que pueden ser inactivadas en presencia de anticuerpos neutralizantes. Se recomienda la vacuna inactiva de la Influenza en forma anual, debido a que los anticuerpos contra influenza no están presentes en la gammaglobulina administrada.²

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La inmunodeficiencia común variable es una inmunodeficiencia primaria que se caracteriza por una falla en la producción de anticuerpos asociada a enfermedades autoinmunes y síndrome linfoproliferativo. La incidencia de la IDCV es de 1-25,000 a 1-75,000 nacidos vivos al año y la supervivencia global a 5 años es del 60%; ambos datos se desconocen en pacientes con IDCV mexicanos.

La mayoría de los casos son esporádicos y solo el 10%-15 de los casos tiene un patrón de herencia definido; en México desconocemos el porcentaje de casos esporádicos y el patrón de herencia.

Entre las manifestaciones clínicas destacan la presencia de infecciones recurrentes (86%); las más frecuentes son a nivel respiratorio (56.9 - 81%) y a nivel gastrointestinales (57-77 %).

A nivel respiratorio los agentes patógenos son principalmente *Streptococcus pneumoniae* y *Hemophilus influenzae*, sin embargo desconocemos en pacientes mexicanos con IDCV a qué nivel y porque agentes son las infecciones.

Las infecciones pulmonares de repetición conducen a la aparición de bronquiectasias y bronquitis crónica, actualmente el porcentaje de los pacientes mexicanos con IDCV que padecen estas complicaciones es desconocido.

La asociación con enfermedad autoinmune en IDCV se ha reportado en el 15-31% de los pacientes, siendo las manifestaciones más frecuentes: púrpura trombocitopénica idiopática y la anemia hemolítica; hasta el momento tampoco existen reportes en la literatura de cuál es el comportamiento en los pacientes mexicanos con IDCV.

Las manifestaciones gastrointestinales están presentes en un 50% de los casos con IDCV, siendo las más frecuentes: diarrea crónica y síndrome de malabsorción intestinal, pero no existen reportes epidemiológicos en pacientes mexicanos.

Las causas de muerte son linfoma, Infecciones pulmonares crónicas asociadas a cor pulmonale, perforación intestinal, insuficiencia hepática, infecciones severas, actualmente desconocemos las causas de muerte en los pacientes mexicanos.

Con la realización de este protocolo obtendremos suficiente información que nos servirá para conocer el comportamiento clínico de los pacientes mexicanos con IDCV y de esta manera modificar conductas clínicas de diagnóstico y tratamiento, sin olvidar el comparar nuestros datos con los reportados en la literatura.

3. JUSTIFICACION

La inmunodeficiencia común variable es una inmunodeficiencia primaria que se caracteriza por una falla en la producción de anticuerpos asociada a enfermedades autoinmunes y síndrome linfoproliferativo, su incidencia es de 1 en 25,000 a 1 en 75,000 nacidos vivos al año.

Se desconoce en la mayoría de los casos el defecto molecular que origina la enfermedad, además de cursar con manifestaciones clínicas heterogéneas, cuyo curso clínico favorece a infecciones de repetición; debido a que estos pacientes presentan espectro variable de autoinmunidad, síndrome linfoproliferativo y manifestaciones gastrointestinales.

El diagnóstico diferencial con otras causas de hipogammaglobulinemia y es fundamental conocerlo para establecer el diagnóstico preciso y oportuno, con el cual favorece un tratamiento adecuado mejorando la calidad de vida de dichos pacientes; sin embargo actualmente solo existen reportes de casos aislados en la literatura, por lo cual es necesario conocer el comportamiento clínico en los pacientes pediátricos mexicanos con IDCV, lo cual nos dará la pauta para evaluar cómo se está realizando el diagnóstico y tratamiento para así establecer nuevos programas de atención, con lo cual permitiría realizar diagnóstico oportuno, tratamiento temprano, disminución de los costos de atención hospitalaria y mejoraría la calidad de vida de nuestros pacientes.

4. PREGUNTAS DE INVESTIAGACIÓN

- 1) ¿Cuáles son las infecciones más frecuentes en los pacientes pediátricos mexicanos con IDCV atendidos en el INP y referidos a la Unidad de Investigación en inmunodeficiencias desde 1970?
- 2) ¿Cuál es la frecuencia de episodios infecciosos por año en los pacientes pediátricos mexicanos con IDCV atendidos en el INP y referidos a la Unidad de Investigación en inmunodeficiencias desde 1970?
- 3) ¿Cuál es el sitio anatómico más frecuente de infecciones en los pacientes pediátricos mexicanos con IDCV atendidos en el INP y referidos a la Unidad de Investigación en inmunodeficiencias desde 1970?
- 4) ¿Cuáles son las patologías asociadas más frecuentes en los pacientes pediátricos mexicanos con IDCV atendidos en el INP y referidos a la Unidad de Investigación en inmunodeficiencias desde 1970?
- 5) ¿Cuál es la prevalencia de mortalidad lapsica (probabilidad de que un individuo presente el evento de interés en la población objetivo en el tiempo de estudio) en los pacientes pediátricos mexicanos con IDCV atendidos en el INP y referidos a la Unidad de Investigación en inmunodeficiencias desde 1970?

5. HIPÓTESIS

- 1) Las infecciones en los pacientes pediátricos Mexicanos con IDCV atendidos en el INP y referidos a la Unidad de Investigación en inmunodeficiencias desde 1970 más frecuentes son otitis media, sinusitis y neumonía.
- 2) La frecuencia de episodios infecciosos por año en los pacientes pediátricos Mexicanos con IDCV atendidos en el INP y referidos a la Unidad de Investigación en inmunodeficiencias desde 1970 será más de 3 episodios al año.
- 3) El sitio anatómico más frecuente de infecciones en los pacientes pediátricos mexicanos con IDCV atendidos en el INP y referidos a la Unidad de Investigación en inmunodeficiencias desde 1970 serán: oído, senos paranasales, pulmón.
- 4) Las patologías asociadas más frecuentes en los pacientes pediátricos mexicanos con IDCV atendidos en el INP y referidos a la Unidad de Investigación en inmunodeficiencias desde 1970 serán: enfermedades autoinmunes, síndrome de malabsorción y cáncer.
- 5) La prevalencia lapsica de mortalidad (probabilidad de que un individuo presente el evento de interés en la población objetivo en el tiempo de estudio) será del 40% en los pacientes pediátricos mexicanos con IDCV atendidos en el INP y referidos a la Unidad de Investigación en inmunodeficiencias desde 1970.

6. OBJETIVO GENERAL

Describir y analizar la evolución de los pacientes pediátricos mexicanos con inmunodeficiencia común variable atendidos en el INP y referidos a la Unidad de Investigación en inmunodeficiencias desde 1970.

- OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a) Describir y analizar las infecciones más frecuentes en los pacientes pediátricos mexicanos con IDCV atendidos en el INP y referidos a la Unidad de Investigación en inmunodeficiencias desde 1970.
- b) Analizar la frecuencia de los episodios infecciosos por año en los pacientes pediátricos mexicanos con IDCV atendidos en el INP y referidos a la Unidad de Investigación en inmunodeficiencias desde 1970.
- c) Identificar el sitio anatómico más frecuente de infecciones en los pacientes pediátricos mexicanos con IDCV atendidos en el INP y referidos a la Unidad de Investigación en inmunodeficiencias desde 1970.
- d) Identificar las patologías asociadas más frecuentes en los pacientes pediátricos mexicanos con IDCV en el INP atendidos en el INP y referidos a la Unidad de Investigación en inmunodeficiencias desde 1970.
- e) Analizar la prevalencia de mortalidad lápsica o de periodo (es la probabilidad de que un individuo de una población sea un caso en cualquier momento del periodo) en los

pacientes pediátricos mexicanos con IDCV atendidos en el INP y referidos a la Unidad de Investigación en inmunodeficiencias desde 1970.

7. DISEÑO DEL ESTUDIO

Transversal, retrolectivo, descriptivo y observacional: Transversal

a) POBLACION OBJETIVO.

Niños menores de 18 años de cualquier sexo con diagnóstico de IDCV atendidos en un hospital de tercer nivel, en la ciudad de México.

b) POBLACION ELEGIBLE

Niños menores 18 años de cualquier sexo con diagnóstico de IDCV atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría y referidos a la Unidad de Investigación en inmunodeficiencias desde 1970.

c) CRITERIOS DE SELECCIÓN

- CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Menores de 18 años con IDCV, De cualquier sexo
- Atendidos en el departamento de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría desde 1970
- Referidos a la Unidad de Investigación en inmunodeficiencias desde 1970
- Que el expediente clínico cuente con al menos el 80% de las variables a analizar (edad, sexo, peso, talla, antecedentes heredofamiliares de: consanguinidad, muertes por infecciones graves, familiares afectados, edad de inicio de las infecciones, diagnóstico de autoinmunidad. Datos clínicos del paciente: edad de inicio de los síntomas, edad del diagnóstico, número de procesos infecciosos al año, sitio anatómico de los procesos infecciosos, patologías asociadas complicaciones, muerte, agente causal, niveles de IgG, IgA, IgM)

- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes que cursen con otra causa de hipogammaglobulinemia diferente a la IDCV:

FÁRMACOS:

- Agentes antimaláricos, Captopril, Carbamazepina, Glucocorticoides, Fenclofenaco, Sal de oro, Penicilina, Fenitoína, Sulfazalacina

DESORDENES GENETICOS:

- Ataxia telangiectasia, Formas autosomales de SCID, Deficiencia de transcobalamina II e hipogammaglobulinemia, Agammaglobulinemia ligada al X, Desorden linfoproliferativo ligado al X (asociado con EBV), SCID ligado al X, Algunos desordenes metabólicos

ANOMALIAS CROMOSOMALES:

- Síndrome cromosoma 18q, Monosomía 22, Trisomía 8, Trisomía 21

ENFERMEDADES INFECCIOSAS:

- HIV, Rubeola congénita, Infección congénita con CMV, Infección congénita con Toxoplasma gondii, Virus Epstein –Barr

MALIGNIDAD:

- Leucemia crónica linfocítica, Linfoma no Hodgkin, Malignidad de células B

DESORDENES SISTÉMICOS:

- Inmunodeficiencia causada por hipermetabolismo de inmunoglobulinas, por excesiva pérdida de inmunoglobulinas

d) UBICACIÓN DEL ESTUDIO:

El estudio se realizara en el archivo clínico de los expedientes de pacientes atendidos por el departamento de Inmunología, del Instituto nacional de Pediatría y referidos a la Unidad de Investigación en inmunodeficiencias.

e) METODOLOGIA

1. Identificar los expedientes del registro de la libreta de ingresos del departamento de Inmunología y de aquellos referidos a la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias desde 1970 con la patología a estudiar (Inmunodeficiencia común variable).
2. Se revisaran los expedientes de los pacientes con diagnóstico de IDCV, para la recolección de la siguiente información: edad, sexo, peso, talla, antecedentes heredofamiliares de: consanguinidad, muertes por infecciones graves, familiares afectados, edad de inicio de las infecciones, diagnóstico de autoinmunidad. Datos clínicos del paciente: edad de inicio de los síntomas, edad del diagnóstico, numero de procesos infecciosos al año, sitio anatómico de los procesos infecciosos, patologías asociadas complicaciones, muerte, agente causal, niveles de IgG, IgA, IgM.
3. Se registraran los datos en una hoja de recolección de datos (Anexo1)
4. Vaciado de la información a base de datos electrónica Excel.
5. Analizar los datos en programa estadístico SPSS (versión 15.00 SPSS Inc. Chicago. IL).

f) ANALISIS ESTADISTICO

Las variables continuas fueron expresadas como promedio y desviación estándar, o medianas y percentiles dependiendo de su distribución. Las variables continuas se evaluaron mediante Z de Kolmogorov-Smirnov para analizar su tipo de distribución. Y las variables nominales y dicotómicas fueron expresadas como frecuencias y porcentajes. La comparación de antes y después del tratamiento se realizó mediante la prueba de rangos con signo de Wilcoxon. Para el análisis de las diferencias entre los grupos de las variables continuas se realizó la prueba de U Mann-Whitney, y para las variables categóricas con la prueba exacta de

Fisher. El valor significativo de P se establece en < 0.05 de dos colas. Los datos fueron analizados por el programa SPSS (versión 15.00 SPSS Inc. Chicago. IL).

g) CONSIDERACIONES ETICAS

Todas las actividades relacionadas con este protocolo se regularán con lo establecido en los artículos comprendidos en el Capítulo 1 del Reglamento de la Ley General de Salud publicado en el Diario Oficial del 6 de enero de 1987, además de que todos los procedimientos se registrarán por la Declaración de Helsinki de la WMA y de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas de la ICH.

El presente estudio se dirigirá en todo momento acorde a las Buenas Prácticas Clínicas haciendo las siguientes consideraciones:

- Por ser un estudio retrospectivo, el presente no representa riesgos adicionales o diferentes a los inherentes a la enfermedad para los participantes y los resultados beneficiarán a la sociedad.
- Por ser un estudio descriptivo y retrospectivo, no requiere consentimiento informado.
- La información se obtendrá conservando el anonimato de los participantes en todo momento.
- La información será almacenada durante 2 años de manera que pueda ser consultada y corroborada en cualquier momento.

8. RESULTADOS

- Datos demográficos

De los 26 pacientes 14 fueron hombres y 12 mujeres. El 46% de los pacientes radicaban en el DF, 34% en el Estado de México, 3.8% en Guerrero, Tamaulipas, Hidalgo, Jalisco, Guanajuato.

La mediana de edad de inicio de la enfermedad en meses fue de 42 (22.5-87); la mediana de edad de diagnóstico en meses 145 (51-165); la mediana en meses de retardo en el diagnóstico fue de 48 (22-128); la mediana de tiempo de seguimiento en meses 122; y la mediana en edad en meses de última visita 240 (187-338); peso en la última visita en kg. 43.6 (26.1-51).

Solo dos pacientes tuvieron consanguinidad (2do grado) y uno tuvo antecedente heredo-familiar de enfermedad autoinmune, tía y madre con lupus eritematoso sistémico.

Los valores séricos de inmunoglobulinas en mg/dl al diagnóstico fueron IgG 216 (114-316), IgM 21 (12-121), IgA 21 (6-26) e IgE 4.6 (1-8) UI/ml

- Procesos infecciosos

El 81% de los pacientes presentaron al menos 1 evento de neumonía (21 pacientes).

La mediana de los eventos totales de neumonías fueron 2 (0.75-3.5), los eventos de neumonías antes y después del tratamiento con gammaglobulina sustitutiva fueron respectivamente 1.5 (0-3) y 0 (0-1). Hubo una diferencia estadística entre el número de neumonías antes y después de GGIV ($p=0.028$) (figura 1). Todos los pacientes recibieron gammaglobulina IV, la dosis promedio fue de 430 mg/kg/dosis, 24 pacientes la recibieron cada 28 días y 2 cada 21 días.

El 50% de los pacientes desarrollaron al menos un evento de otitis media aguda (13 pacientes) y el 92% presentaron sinusitis (24 pacientes), uno tuvo mastoiditis y dos presentaron meningitis. Además 7 (27%) desarrollaron infección de vías urinarias y 16 (61%) tuvieron al menos un evento de gastroenteritis infecciosa

Los agentes aislados en los diferentes procesos infecciosos fueron *Streptococcus pneumoniae* (4), *Pseudomonas spp* (3), *Escherichia coli* (3), *Streptococcus viridans* (3), *Staphylococcus aureus* (3), *Giardia lamblia* (3), *Haemophilus influenzae* (2), *Histoplasma capsulatum* (2), *Candida spp* (2), *Serratia spp* (1), *Morganella spp* (1), *Salmonella entérica* (1), *Mycobacterium tuberculosis* (1), *Burkholderia cepacea* (1).

En cuanto a agentes virales, encontramos virus de Epstein Barr en (11%), citomegalovirus en 7.7% y virus herpes simple en 15% de los pacientes.

- Patologías Asociadas

El 27% (7 pacientes) presentaron enfermedades autoinmunes: púrpura trombocitopénica autoinmune (4), vitiligo (1), glomerulonefritis (1), y un paciente con anemia hemolítica autoinmune y artritis reumatoide, el promedio de la edad de inicio en meses fue de 179.

El 35% (8 pacientes) cursaron con algún tipo de enfermedad alérgica, rinitis (2), asma (2), rinitis y asma (2), dermatitis atópica (1), y urticaria (1).

Se encontró que el 62% de los pacientes presentaron bronquiectasias. No se encontró asociación entre un mayor número de neumonías y la presencia de bronquiectasias, ni entre los niveles de IgA menores de 25 mg/dl y la presencia de bronquiectasias. También se reportó presencia de tos crónica en 73% de los pacientes.

El 35% de los pacientes presentaron diarrea crónica no infecciosa. El 50% (13 pacientes) presentaron adenomegalias, doce en ganglios cervicales y uno en ganglios mesentéricos. Dos pacientes presentaron hepatomegalia y tres esplenomegalia. Solo un paciente presentó enfermedad linfoproliferativa, acompañada de colitis ulcerativa y ningún paciente desarrolló neoplasia. (Tabla 1)

9. DISCUSION

Este es un estudio pionero en México, en el cual se describen características clínicas de pacientes mexicanos con diagnóstico de IDCV. La mayoría de los pacientes son originarios del DF y del Estado de México debido a la localización de los centros de referencia.

Observamos un menor retardo en el diagnóstico de la enfermedad comparado con otras series como la de Quinti. En esta serie la mayoría de los pacientes fueron adultos y el retraso en el diagnóstico fue de 8 años. Las inmunodeficiencias primarias son más frecuentes en niños, por lo cual ante infecciones recurrentes es más frecuente que se sospeche más fácilmente en la infancia que en la edad adulta, y esto disminuye el retardo en el diagnóstico.¹⁸

La localización de las infecciones más frecuente fue en las vías respiratorias, sin embargo como lo reportamos, cualquier órgano puede infectarse. Al igual que en la cohorte de 248 pacientes de Cunningham, en la nuestra, la neumonía fue uno de los procesos infecciosos más frecuentes, además que el 80% de los pacientes presentaron al menos un evento de neumonía.⁹ Ante este hallazgo al encontrar un paciente con una neumonía y otros procesos infecciosos estamos obligados a evaluar los niveles de inmunoglobulinas séricas.

Al igual que lo reportado en diversos estudios observamos una disminución de neumonías posterior al uso mensual de gammaglobulina intravenosa.^{1,9,18} Un menor número de neumonías de traduce en un menor número de hospitalizaciones, menos costos para la institución, menos complicaciones crónicas como bronquiectasias y una mejor calidad de vida. Aún en México no todos los hospitales de tercer nivel cuentan con la gammaglobulina para los pacientes con inmunodeficiencias debido a su alto costo, sin embargo es más costoso no usarla.

Los pacientes con IDCV, al igual que otras inmunodeficiencias primarias, tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes en comparación a la población general. Al igual que Cunningham encontramos una mayor frecuencia de autoinmunidad, ella reportó una frecuencia de 22% autoinmunidad; la púrpura trombocitopénica idiopática y la anemia hemolítica fueron las más frecuentes. Dentro del seguimiento de estas patologías los médicos tratantes deben estar alertas ante este riesgo.^{9,19}

La hiperplasia nodular linfoidea es la complicación gastrointestinal más frecuente, sin embargo en nuestra serie solamente en un paciente se reportó con colitis ulcerativa. La mayor frecuencia de diarrea crónica en pacientes mexicanos también podría explicarse por la presencia de enfermedad proliferativa gastrointestinal, sin embargo, en la mayoría de los pacientes no se realizó endoscopia ni biopsia intestinal.^{9,18}

La complicación pulmonar más frecuente en pacientes con IDCV son las bronquiectasias, Urschel describió una prevalencia 34%.⁹ En nuestro estudio encontramos una mayor porcentaje, una posible explicación es un diagnóstico retardado.¹ Actualmente el estudio de imagen que ha demostrado una mayor sensibilidad para la detección de complicaciones pulmonares en pacientes con IDCV es la tomografía axial computarizada de alta resolución.²⁰ Se recomienda que se realice cada 4-5 años.²¹

La asociación de IDCV y neoplasias también ha sido descrito (17%), siendo la más frecuente linfoma no Hodgkin.⁹ En nuestro estudio ninguno de los pacientes ha presentado todavía neoplasias, el mayor riesgo ya descrito nos obliga a tener una vigilancia más estrecha en este sentido durante su seguimiento.

En conclusión la neumonía es el evento infeccioso más frecuente y el uso de gammaglobulina sustitutiva disminuyó de manera importante el número de neumonías en pacientes mexicanos con IDCV, esto se traduce en un menor número de días de estancia hospitalaria, menor uso de antibióticos y una mejor calidad de vida. Consideramos que hacen falta estudios multicéntricos para poder comprender los diferentes fenotipos inmunológicos y clínicos de esta enfermedad. La intención de realizar este estudio fue la de dar a conocer a la comunidad médica las características de esta enfermedad y su difusión, ya que no es una enfermedad del todo rara, y esperamos incidir en su diagnóstico temprano y en su pronta referencia.

10. BIBLIOGRAFIA.

1. Urschel S, Kayikci L, Wintergerst U, Notheis G, Jansson A, Belohradsky BH. Common variable immunodeficiency disorders in children: delayed diagnosis despite typical clinical presentation. *The Journal of pediatrics* 2009;154:888-94.
2. Park MA, Li JT, Hagan JB, Maddox DE, Abraham RS. Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease. *Lancet* 2008;372:489-502.
3. Bacchelli C, Buckridge S, Thrasher AJ, Gaspar HB. Translational mini-review series on immunodeficiency: molecular defects in common variable immunodeficiency. *Clinical and experimental immunology* 2007;149:401-9.
4. Deane S, Selmi C, Naguwa SM, Teuber SS, Gershwin ME. Common variable immunodeficiency: etiological and treatment issues. *International archives of allergy and immunology* 2009;150:311-24.
5. Kokron CM, Errante PR, Barros MT, et al. Clinical and laboratory aspects of common variable immunodeficiency. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias* 2004;76:707-26.
6. Aghamohammadi A, Farhoudi A, Moin M, et al. Clinical and immunological features of 65 Iranian patients with common variable immunodeficiency. *Clinical and diagnostic laboratory immunology* 2005;12:825-32.
7. Lobet MP, Bertran JM, Espanol T. [Common variable immunodeficiency in children]. *Allergologia et immunopathologia* 2002;30:42-6.
8. Salzer U, Grimbacher B. Common variable immunodeficiency: The power of co-stimulation. *Seminars in immunology* 2006;18:337-46.
9. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999;92:34-48.
10. Malphettes M, Oksenhendler E, Galicier L, Fieschi C. [Granulomatous disease in common variable immunodeficiency]. *La Revue de medecine interne / fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne* 2008;29:28-32.
11. Cunningham-Rundles C, Routes JM, Hostoffer R, Sullivan KE. Uncommon conundrum in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2005;116:208-10.
12. Aghamohammadi A, Pouladi N, Parvaneh N, et al. Mortality and morbidity in common variable immunodeficiency. *Journal of tropical pediatrics* 2007;53:32-8.
13. Aydogan M, Eifan AO, Gocmen I, Ozdemir C, Bahceciler NN, Barlan IB. Clinical and immunologic features of pediatric patients with common variable immunodeficiency and respiratory complications. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:260-5.
14. Rezaei N, Aghamohammadi A, Siadat SD, et al. Serum bactericidal antibody responses to meningococcal polysaccharide vaccination as a basis for clinical classification of common variable immunodeficiency. *Clinical and vaccine immunology : CVI* 2008;15:607-11.
15. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Current allergy and asthma reports* 2009;9:347-52.
16. Blanco-Quiros A, Solis-Sanchez P, Garrote-Adrados JA, Arranz-Sanz E. Common variable immunodeficiency. Old questions are getting clearer. *Allergologia et immunopathologia* 2006;34:263-75.
17. Pourpaz Z, Aghamohammadi A, Sedighipour L, et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi* 2006;39:114-20.
18. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *Journal of clinical immunology* 2007;27:308-16.
19. Baldovino S, Montin D, Martino S, Sciascia S, Menegatti E, Roccatello D. Common variable immunodeficiency: Crossroads between infections, inflammation and autoimmunity. *Autoimmunity reviews* 2012.
20. Touw CM, van de Ven AA, de Jong PA, et al. Detection of pulmonary complications in common variable immunodeficiency. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2010;21:793-805.
21. Yong PF, Tarzi M, Chua I, Grimbacher B, Chee R. Common variable immunodeficiency: an update on etiology and management. *Immunology and allergy clinics of North America* 2008;28:367-86, ix-x.

11. ANEXOS

Anexo 1. VARIABLES

| VARIABLE | DEFINICION | CATEGORIA | ESCALA | UNIDAD DE MEDICION |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DATOS GENERALES | | | | |
| Edad | Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo. | Cuantitativa discreta | Calendario | Meses |
| Sexo | Condición orgánica que distingue a un varón de una mujer. Conjunto de individuos que tienen un mismo sexo (femenino o masculino) | Cualitativa Nominal dicotómica | No hay | Femenino / Masculino |
| Peso | Es la medida de la fuerza que ejerce la gravedad sobre la masa de un cuerpo. | Cuantitativa continua | Bascula mecánica. | Kilogramos |
| Talla | Hace referencia a la estatura | Numérica continua | Estadimetro | centímetros |
| Consanguinidad | Es la relación de sangre entre dos personas: los parientes consanguíneos son aquellos que comparten sangre por tener algún pariente común | Cualitativa Nominal dicotómica | No hay | Si/No |
| ANTECEDENTES HEREDO- FAMILIARES | | | | |
| Muertes por infecciones graves en la infancia | Se sabe que en la familia fallecieron por infecciones graves | Cualitativa Nominal dicotómica | No hay | Si/No |
| Familiar afectado | Especificar familiar que curso con el proceso infeccioso o fallecimiento | Cualitativa Nominal Politémica | No hay | Abierto |
| Edad de inicio de infecciones en el familiar | Edad en años que tenía el familiar cuando presentó los procesos infecciosos | Cuantitativa discreta | Calendario | meses |
| Diagnóstico de autoinmunidad en el familiar | Enfermedad que se caracteriza por una acción de los efectores inmunológicos hacia componentes de la propia biología | Cualitativa nominal politómica | Autoanticuerpos (ANA, ANCA, ACL, AB2GLP, (ELISA o NEFELOMETRIA)) | <ol style="list-style-type: none"> 1. Anemia hemolítica 2. Púrpura trombocitopénica autoinmune. 3. Artritis reumatoide. 4. Lupus Eritematoso sistémico. 5. Otras |

| DATOS CLINICOS | | | | |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Edad al inicio de los síntomas | Edad del paciente en meses cuando inició con los síntomas | Cuantitativa discreta | Calendario | Meses |
| Edad del diagnóstico | Edad en la cual se estableció el diagnóstico de IDCV | Cuantitativa discreta | Calendario | Meses |
| Número de procesos infecciosos al año | Numero de procesos infecciosos que ha presentado el paciente durante un año | Cuantitativa discreta | No hay | Número de eventos |
| Sitio anatómico de los procesos infecciosos | Es un conjunto asociado de tejidos que concurren en estructura y función en donde se presenta un proceso infeccioso | Cuantitativa nominal politómica | No hay | <ol style="list-style-type: none"> 1. Vías respiratorias superiores 2. Vías respiratorias inferiores 3. Cardíaco 4. Gastrointestinal 5. Sistema nervioso central 6. Otros |
| Patologías asociadas | proceso consecuente de afección de un ser vivo, caracterizado por una alteración de su estado ontológico de salud que se asocia a la patología de base | Cualitativa Nominal politómica | <ol style="list-style-type: none"> 1. Autoanticuerpos (ANA, ANCA, ACL, AB2GLP, Otros) 2. Biometría hemática 3. Examen general de orina 4. Biopsia 5. TAC 6. Otros | <ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedades autoinmunes. 2. Neoplasias. 3. Otras |
| Complicaciones | Curso evolutivo de una enfermedad que dificulta o impide la curación | Cualitativa Nominal politómica | TAC, | <ol style="list-style-type: none"> 1. Bronquiectasias. 2. Sx de malabsorción 3. Otras |
| Muerte | Es en esencia la extinción del proceso homeostático, por ende el fin de la vida. | Cualitativa nominal dicotómica | No hay | Vivo/ muerto |
| LABORATORIO | | | | |
| Agente causal de infecciones | Cual fue el agente etiológico que se identificó en el proceso infeccioso | Cualitativa nominal politómica | <ol style="list-style-type: none"> 1. Cultivo (hemocultivo o urocultivo, Coprocultivo, LCR, Otros) 2. Serología 3. PCR | <ol style="list-style-type: none"> 1. Virus. 2. Hongos. 3. Bacterias. 4. Parásitos. |
| IgG | Es una de las cinco clases de anticuerpos humorales producidos por el organismo. La IgG constituye el 80% de las | Cuantitativa continua | Nefelómetro | Concentración sérica de IgG en mg/dL |

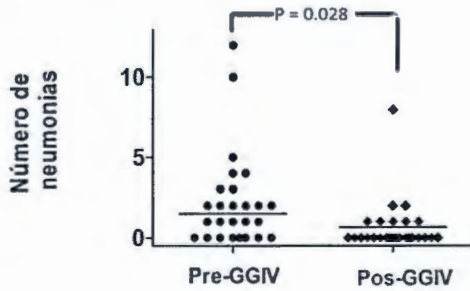
| | | | | |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------|--------------------------------------|
| | inmunoglobulinas totales. | | | |
| IgA | Es la clase predominante de anticuerpo en las secreciones seromucosas. En sangre, se encuentra como una molécula monomérica, pero en mucosas se encuentra en forma dimérica (IgA secretora). | Cuantitativa continua | Nefelómetro | Concentración sérica de IgA en mg/dL |
| IgM | La IgM es uno de los cinco isotipos de inmunoglobulina (G, A, M, E, D) presentes en el organismo, constituyendo un 6% de la población presente en sangre. Tiene la capacidad, a través de su región Fc, de interaccionar con otras cuatro moléculas de IgM, formando un complejo de alto peso molecular de cinco moléculas de IgM. | Cuantitativa continua | Nefelómetro | Concentración sérica de IgM en mg/dL |

Anexo 2. CUESTIONARIO.

| DATOS GENERALES | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Edad: meses | Sexo: 1. Femenino 2. Masculino | Peso: kg | Talla: cm | Consanguinidad 1. Si 2. No |
| ANTECEDENTES HEREDO- FAMILIARES | | | | |
| Muertes por infecciones graves en la infancia 1. Si 2. No | Familiar afectado: | Edad de inicio de infecciones en el familiar: | Diagnóstico de autoinmunidad en el familiar: 1. Anemia hemolítica 2. Púrpura trombocitopénica autoinmune. 3. Artritis reumatoide. 4. Lupus Eritematoso sistémico. 5. Otras. Especificar: | |
| DATOS CLINICOS | | | | |
| Edad al inicio de los síntomas: meses | Edad del diagnóstico: meses | Número de procesos infecciosos al año: | Sitio anatómico de los procesos infecciosos: 1. Vías respiratorias superiores 2. Vías respiratorias inferiores 3. Cardíaco 4. Gastrointestinal 5. Sistema nervioso central 6. Otros | |
| Patologías asociadas: 1. Enfermedades autoinmunes. 2. Neoplasias. 3. Otras | | Complicaciones: 1. Bronquiectasias. 2. Sx de malabsorción 3. Otras | | Muerte: 1. Si 2. No |
| LABORATORIO | | | | |
| Agente causal de infecciones: 1. Virus. 2. Hongos. 3. Bacterias. 4. Parásitos. | | IgG: mg/dL | IgA: mg/dL | IgM: mg/dL |

Anexo 3: FIGURA 1.

Número de neumonías antes y después del tratamiento con gammaglobulina



Anexo 3. TABLA 1

Porcentaje de patologías asociadas a inmunodeficiencia común variable

