



FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
Y BIOLÓGICAS
"DR. IGNACIO CHAVEZ"



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS
"Dr. Ignacio Chávez"

HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA
"Eva Sámano de López Mateos"

"CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS ERRORES INNATOS DE LA INMUNIDAD EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE MICHOACÁN"

T E S I S

Que para obtener el grado de

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

Presenta

Dra. Martha Yesenia López García

Asesor de contenido

Dra. Ana Eunice Fregoso Zúñiga
Pediatra Inmunóloga

Asesor metodológico

Dr. Roberto Carlos Quevedo Ruiz

Morelia, Michoacán, mayo 2024

AGRADECIMIENTOS

A mi familia (Martha, Javier, Marina, Mariana y Diego) por siempre apoyarme en todos mis proyectos, por estar cuando los necesito y enseñarme a no darme por vencida a pesar de lo difícil que parezcan las cosas.

A mis amigos y compañeros, por acompañarme durante estos tres años en los buenos y malos momentos.

A mi asesora por acompañarme y guiarme en este proyecto.

Al Hospital Infantil de Morelia y los doctores que me brindaron su apoyo y enseñanzas durante estos años.

ÍNDICE

1. DATOS DE IDENTIFICACIÓN	4
2. RESUMEN	5
3. MARCO TEÓRICO	7
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA A ESTUDIAR.....	43
5. JUSTIFICACIÓN	43
6. OBJETIVOS	44
7. MATERIAL Y MÉTODOS	45
8. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	48
9. RESULTADOS	50
10. DISCUSIÓN.....	64
11. CONCLUSIONES.....	67
12. RECOMENDACIONES	68
13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	69
14. ANEXOS.....	74

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Órganos y tejidos involucrados en la producción, maduración y transporte de los leucocitos	8
Tabla 2. Factores de crecimiento hematopoyético que regulan las colonias de leucocitos.....	11
Tabla 3. Funciones de los leucocitos	13
Tabla 4. Funciones de los principales complejos del sistema de complemento	16
Tabla 5 Citocinas involucradas en la coordinación de las distintas fases de respuesta inmune.....	18
Tabla 6. Subclasificación de los IEI.....	30
Tabla 7. Profilaxis recomendada en IEI.....	37
Tabla 8 Pacientes con antecedentes heredofamiliares de IEI, malignidad y atopia.	54
Tabla 9: IEI específico presentado en cada paciente	57
Tabla 10: Tratamiento implementado según el tipo de IEI.	60
Tabla 11: Causas de defunciones en pacientes con IEI en el Hospital Infantil de Morelia	62

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Hematopoyesis.	10
Figura 2 Vías de activación del sistema de complemento.....	16
Figura 3. Casos reportados de IEI noviembre del 2023 en LASID.....	27
Figura 4. Señales de alerta de IEI, propuestas por la fundación Jeffrey Modell	34
Figura 5: Prevalencia de los IEI en el Hospital Infantil de Morelia por sexo.	50
Figura 6: Lugar de Origen de los pacientes con diagnóstico de IEI del Hospital Infantil de Morelia.....	51
Figura 7: Edad a la que se realizó el diagnóstico de IEI de los pacientes del Hospital Infantil de Morelia.	52
Figura 8: Reporte de consanguinidad.	53
Figura 9: Reporte de endogamia.	53
Figura 10: Pacientes con IEI y antecedentes familiares positivos para malignidad, autoinflamación, atopia o diagnóstico de un IEI.....	54
Figura 11: Manifestaciones clínicas presentadas en pacientes con diagnóstico de IEI.....	55
Figura 12: Clasificación de acuerdo al defecto de la inmunidad presentado en los pacientes con diagnóstico de IEI.	56
Figura 13: Método diagnóstico implementado para los pacientes con IEI	58
Figura 14: Pacientes que referidos para trasplante de células madre hematopoyéticas, si así lo requerían.....	61
Figura 15: Mortalidad presentada en pacientes con IEI en el Hospital Infantil de Morelia.	61
Figura 16: Tasa de letalidad presentada en cada tipo de IEI en los pacientes del Hospital Infantil de Morelia.	63

1. DATOS DE IDENTIFICACIÓN

Director de Tesis: Dra. Ana Eunice Fregoso Zúñiga
Grado Académico: Inmunóloga pediatra
Institución: Hospital Infantil de Morelia
Correo electrónico: anafregoso.z@gmail.com
Teléfono: 3339688024

Firma del director de Tesis

Sustentante: Martha Yesenia López García
Institución: Hospital Infantil de Morelia
Correo electrónico: yeslog0222@gmail.com
Teléfono: 4381006442
Horas / semana: 8 horas

Firma del Sustentante

2. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Los Errores Innatos de la Inmunidad (IEI) son un grupo de trastornos genéticos del sistema inmune que incrementaron en la última década. Los pacientes se caracterizan por presentar infecciones, alergia, autoinmunidad, autoinflamación y susceptibilidad a cáncer; ^(1,2, 3) afectan gravemente la calidad de vida. En nuestra población, el diagnóstico es costoso. ^(4, 5,6, 7)

OBJETIVOS: Identificar y describir las características clínicas y epidemiológicas comunes de los pacientes con IEI en el Hospital Infantil de Morelia.

METODOLOGÍA: Estudio retrospectivo, descriptivo y transversal; se revisaron expedientes clínicos de pacientes de 0 a 17 años 11 meses de edad con diagnóstico de IEI en el Hospital Infantil de Morelia en el período de marzo del 2021 a noviembre del 2023.

RESULTADOS: En nuestro estudio tuvimos un total de 29 pacientes, predominó el sexo masculino, el lugar de origen fue Morelia y en estos pacientes encontramos consanguinidad, endogamia y familiares afectados; la mayoría de las manifestaciones clínicas fueron las infecciones. En general, el diagnóstico se realizó antes de los 5 años de edad, el 45% tenían diagnóstico genético. Los IEI frecuentes fueron los defectos de anticuerpos y el tratamiento principal fue Inmunoglobulina Humana Endovenosa y antibióticos profilácticos; los pacientes que requirieron trasplante de células madre hematopoyéticas se enviaron a tercer nivel de atención médica, nuestra mortalidad fue del 21%.

DISCUSIÓN: los IEI incrementaron en nuestro estado, gracias a la concientización del personal de salud y mejor conocimiento de las características sobre estas enfermedades.

CONCLUSIONES: Los resultados obtenidos contribuyen al mejoramiento del conocimiento médico sobre las manifestaciones clínicas que presentan nuestros pacientes con IEI.

Palabras clave: Errores Innatos de la Inmunidad, Infecciones, Defectos de anticuerpos, sistema inmune.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Inborn Errors of Immunity (IEI) are a group of genetic disorders of the immune system that have increased in the last decade. Patients are characterized by infections, allergies, autoimmunity, autoinflammation and cancer susceptibility; ^(1,2, 3) seriously affects quality of life. In our population, diagnosis is expensive. ^(4, 5,6, 7)

OBJECTIVES: Identify and describe the common clinical and epidemiological characteristics of patients with IEI at the Morelia Children's Hospital.

METHODOLOGY: Retrospective, descriptive and cross-sectional study; Clinical records of patients from 0 to 17 years 11 months of age with a diagnosis of IEI at the Morelia Children's Hospital were reviewed in the period from March 2021 to November 2023.

RESULTS: In our study we had a total of 29 patients, the male sex predominated, the place of origin was Morelia and, in these patients, we found consanguinity, endogamy and affected relatives; the majority of clinical manifestations were infections. In general, the diagnosis was made before 5 years of age, 45% had a genetic diagnosis. The common IEIs were antibody defects and the main treatment was Intravenous Human Immunoglobulin and prophylactic antibiotics; Patients who required hematopoietic stem cell transplantation were sent to tertiary care; our mortality was 21%.

DISCUSSION: IEI increased in our state, thanks to the awareness of health personnel and better knowledge of the characteristics of these diseases.

CONCLUSIONS: The results obtained contribute to the improvement of medical knowledge about the clinical manifestations presented by our patients with IEI.

Keywords: Inborn Errors of Immunity, Infections, Defects of antibodies, immune system.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. GENERALIDADES DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO

El sistema inmunológico es un conjunto complejo de células y órganos que participan en el reconocimiento celular, regeneración de tejidos y la destrucción de agentes infecciosos causantes de enfermedades. Dicho sistema puede identificar células dañadas y cualquier agente ajeno al organismo a partir de estructuras moleculares denominadas antígenos. Su función principal es la activación y coordinación de la respuesta de defensa para la eliminación de microorganismos patógenos y células cancerígenas, pero también media la respuesta a transfusiones sanguíneas y trasplante de órganos. ⁽⁸⁾

Las células del sistema inmunológico, denominadas leucocitos se originan de células precursoras establecidas en la tercera semana de gestación a partir del saco vitelino y de las células madre hematopoyéticas embrionarias. A partir de la 6^o semana de gestación, en el hígado embrionario se establece la célula madre linfomieloide que producirá a la línea germinal linfoide y mieloide, de las que derivan todas las células efectoras del sistema inmune. Hasta el 6^o mes de gestación, en la médula ósea se llevará a cabo la producción de estas células hasta la edad adulta, dicho proceso se mantendrá continuo. ^(9, 10)

En el adulto las células madre linfomieloideas se localizan en la médula ósea de los huesos largos, conservando aún su totipotencialidad. Por lo que, la médula ósea es el único tejido indiferenciado del cuerpo humano, pero ciertas células del sistema inmunológico pueden sufrir recombinaciones genéticas durante las infecciones, generando una gran plasticidad para responder de manera específica contra un patógeno. ^(9, 10, 11)

Líneas de defensa del sistema inmunológico

En la defensa del organismo, participan tanto elementos del sistema inmunológico, como órganos y tejidos con otras funciones, pero que anatómicamente son potenciales vías de entrada para microorganismos. ⁽¹²⁾

1. **Barreras físicas:** órganos y tejidos que evitan la entrada y penetración de agentes invasores al organismo, mediante un impedimento mecánico, por ejemplo: la piel, las córneas, epitelio de vías aéreas, las membranas del tracto digestivo, respiratorio y genitourinario.
2. **Barreras químicas:** secreciones con propiedades antimicrobianas, como las lágrimas, saliva, jugos gástricos, moco cervical, líquido prostático entre otros que recubren la gran mayoría de las barreras físicas.
3. **Sistema MALT (Tejido Linfoide Asociado a Mucosas)**
4. **Sistema de complemento y leucocitos** en el torrente sanguíneo.
5. **Órganos linfoides**
6. **Leucocitos** que se desplazan por el torrente circulatorio hasta los tejidos infectados por microorganismos o invadidos con el objetivo de detectar y destruir células dañadas y agentes invasores. ⁽¹³⁾

Las barreras físicas impiden la entrada de microorganismos, partículas de humo, la tinta de los tatuajes y microplásticos, por impedimento mecánico, secreciones antimicrobianas o sistema MALT. Los fragmentos celulares generados por degradación química o acción de leucocitos del sistema MALT, así como microorganismos que superan estas barreras de defensa, pueden ser transportados en torrente sanguíneo, sistema linfático o establecerse en un tejido, de cualquier manera, se buscará su neutralización o eliminación en cualquiera de sus localizaciones por el sistema de complemento y leucocitos. ⁽⁸⁾

Elementos del sistema inmunológico

El sistema inmunológico está constituido por órganos formados por tejido linfoide donde se producen, maduran o transportan a las células efectoras móviles conocidos como glóbulos blancos o leucocitos y por una cascada de señalización conocida como Sistema de Complemento. Los órganos linfáticos se dividen en:

- Primarios: donde se producen los leucocitos,
- Secundarios: donde se activan, proliferan y maduran los leucocitos (Tabla 1). ⁽⁸⁾

Tabla 1. Órganos y tejidos involucrados en la producción, maduración y transporte de los leucocitos. ⁽¹³⁾

Órgano/Tejido	Función
Órganos linfáticos principales	
Médula ósea	Tejido precursor de todos los leucocitos.
Timo	Órgano de multiplicación y maduración de linfocitos T.
Órganos linfáticos secundarios	
Sistema inmunitario sistémico	
Vasos sanguíneos	Transporte de leucocitos a los tejidos expuestos o infectados.
Vasos linfáticos	Transporte de microorganismos y células muertas o dañadas hacia los ganglios linfáticos para su destrucción.
Nódulos o ganglios linfáticos	Centros de concentración de células plasmáticas, células dendríticas, macrófagos y linfocitos T, para la destrucción de microorganismos y células muertas o dañadas

	transportadas por los vasos linfáticos.
Bazo	Órgano de activación de células B y de captura antígenos transportados por la sangre.
Sistema inmunitario de las mucosas (MALT)	
MALT asociado al aparato digestivo: <ul style="list-style-type: none"> • Placa de Peyer • Placas cecales • Placas rectales 	Tejido linfoide asociado a las mucosas del tubo digestivo para evitar infecciones.
MALT asociado al aparato respiratorio: <ul style="list-style-type: none"> • Glándulas adenoides • Amígdalas/anillo linfático de Waldeyer 	Nódulos linfoides con linfocitos, macrófagos, granulocitos y mastocitos que evitan las infecciones en el tracto nasofaríngeo.
MALT asociado a genitales	Tejido linfoide asociado a las mucosas de la uretra y vagina.

En la médula ósea los precursores pluripotenciales generados desde la etapa embrionaria, se dividen y diferencian durante la hematopoyesis para establecer las líneas germinales linfoide y mieloide; de la primera provienen los linfocitos y de la segunda las células dentífricas, monocitos, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos y mastocitos ⁽¹⁴⁾ (Figura 1).

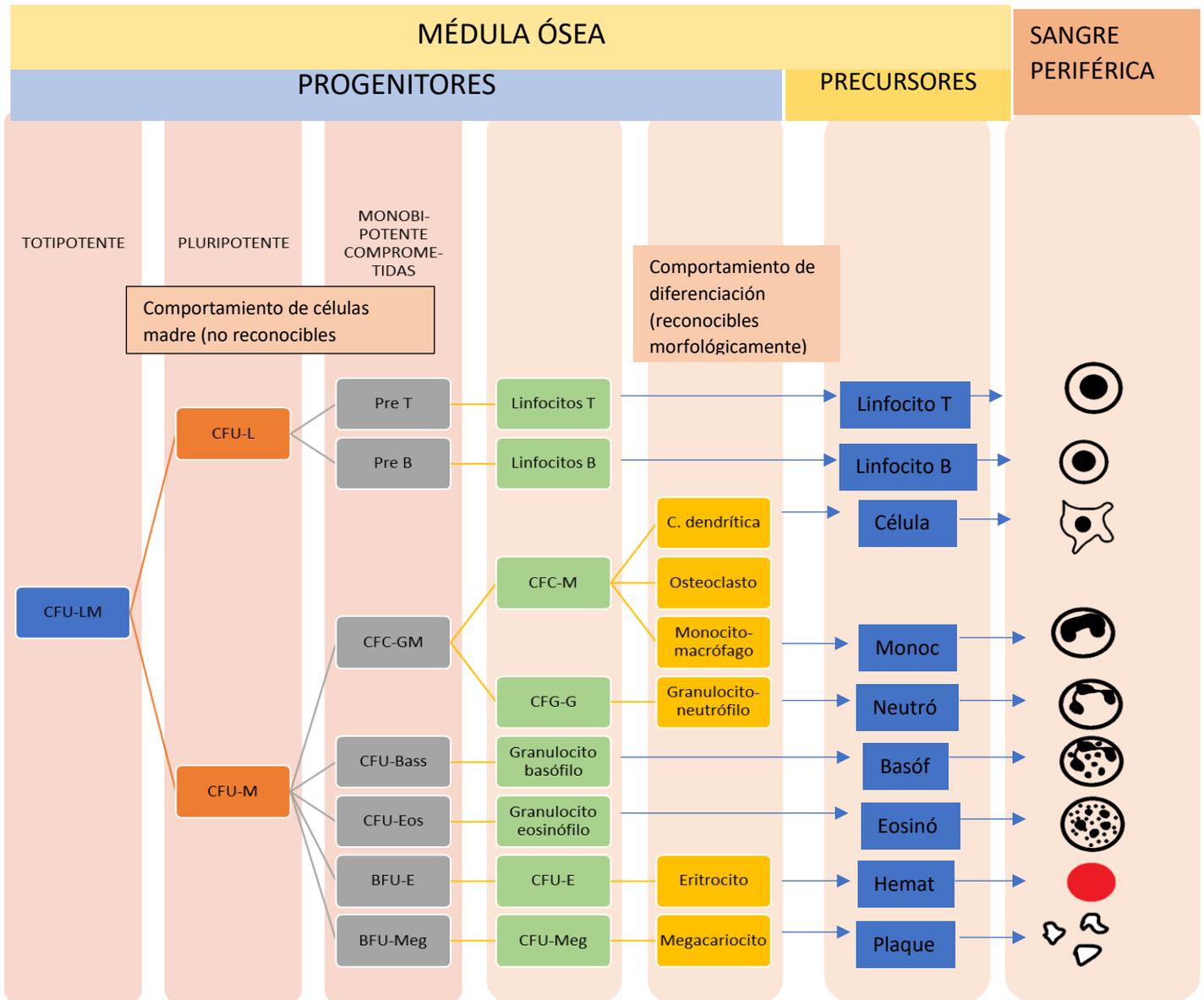


Figura 1. Hematopoyesis. A partir de células madre totipotenciales linfomieloideas se establecen las líneas germinales linfoide y mieloide pluripotenciales, que a su vez generan células comprometidas para la producción de progenitores de cada estirpe celular de leucocitos. CFU-LM: célula madre linfomieloide, CFU-L: línea germinal linfoide, CFU-M: línea germinal mieloide, CF-GM: célula formadora de colonias granulomonocíticas, CFC y CFC-M: células formadoras de colonias granulomonocítica, CFU-Bas: células formadoras de colonias de basófilos, CFU-Eos: célula formadora de colonias de eosinófilos. ⁽¹¹⁾

La hematopoyesis es un proceso complejo, donde la proliferación, diferenciación y maduración, tanto de precursores, como de células diferenciadas son reguladas por el microambiente celular, definido por elementos de la matriz extracelular como los fibroblastos ⁽¹³⁾ y por la presencia de glucoproteínas denominadas factores de crecimiento que son secretados principalmente por los propios leucocitos, para regular las colonias de cada tipo celular y optimizar la respuesta inmune (Tabla 2). Los fibroblastos brindan soporte por la secreción de proteínas de adhesión, pero también expresan receptores tipo toll para el reconocimiento celular. ⁽¹⁵⁾

Tabla 2. Factores de crecimiento hematopoyético que regulan las colonias de leucocitos. ^(14, 15)

Nombre	Locus	Célula secretora	Función
FEC-GM/FEC- α	5q23-31	<ul style="list-style-type: none"> • Linfocitos T • Fibroblastos • Células endoteliales • Macrófagos 	Favorecer el crecimiento de los precursores granulomonocíticos, macrófagos, eosinófilos, basófilos y megacariocitos.
FEC-G/FEC- β	17q21-22	<ul style="list-style-type: none"> • Células endoteliales • Fibroblastos • Monocitos • Macrófagos 	Inducir proliferación, diferenciación y maduración en la línea granulocítica.
IL-1/hemopoyetina	2q13-q21	<ul style="list-style-type: none"> • Células endoteliales • Fibroblastos 	Estimular progenitores mieloides.
IL-2/Factor de crecimiento de células T	4q26-27	<ul style="list-style-type: none"> • Linfocitos T cooperadores 	Estimular el crecimiento de linfocitos T.
IL-3	5q23-q31	<ul style="list-style-type: none"> • Linfocitos T • Fibroblastos • Células endoteliales • Mastocitos • NK 	Estimular la diferenciación de macrófagos y granulocitos.
IL-4	5q-31	<ul style="list-style-type: none"> • Linfocitos T cooperadores 	Incrementar el crecimiento de colonias monocíticas.

IL-5	5q-23-31	<ul style="list-style-type: none"> • Linfocitos T cooperadores • Mastocitos 	Producción de eosinófilos.
IL-6	7p15-21	<ul style="list-style-type: none"> • Linfocitos T y B • Fibroblastos • Células endoteliales • Macrófagos • Células del estroma medular 	Estimular de la mielopoyesis, diferenciación de células T cooperadoras y favorecer el crecimiento de granulocitos y macrófagos.
IL-7/linfopoyetina	8q12-q13	<ul style="list-style-type: none"> • Linfocitos T • Células del estroma medular 	Estimular formación de células pre-B.

Abreviaturas: FEC-GM: factor estimulante de colonias alfa o granulomonocíticas, FEC-G: factor estimulante de colonias beta o granulocíticas, IL: interleucinas.

Los leucocitos trabajan juntos para neutralizar o eliminar amenazas, coordinados por moléculas conocidas como mediadores de la inflamación⁽⁸⁾. Por lo cual cada uno cumple con funciones específicas (Tabla 3), pero a grandes rasgos los podemos dividir en:

- Fagocitos: monocitos, macrófagos y células dendríticas;
- Granulocitos: neutrófilos, eosinófilos, basófilos y mastocitos;
- Linfocitos: Natural Killer, linfocitos T y B.

Los fagocitos, ingieren células apoptóticas, microorganismos y partículas ajenas al organismo. Al terminar la fagocitosis liberan citocinas, especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ROS y RNS, por sus siglas en inglés, respectivamente) y presentan antígenos para activar a los linfocitos. Su capacidad para fagocitar células dañadas y apoptóticas es importante para la resolución de la inflamación, contención de tumores e infecciones virales. Los granulocitos son células que presentan una gran cantidad de gránulos con enzimas líticas para degradar microorganismos. Finalmente, los linfocitos que son los únicos leucocitos capaces de proliferar, son citotóxicos y algunos producen anticuerpos que responden de manera específica ante un patógeno dado.⁽¹³⁾

Tabla 3. Funciones de los leucocitos (8, 13)

Célula	Función
Monocitos	<ul style="list-style-type: none"> • Madurar en forma de macrófagos. • Iniciar y propagar la respuesta a patógenos. • Fagocitar microorganismos, células senescentes y apoptóticas. • Producir ROS y RNS. • Presentar antígenos. • Mediar de la inmunidad dirigida. • Reclutar linfocitos y NK en tejidos tumorales. • Resolver la respuesta inmune. • Remodelación de la matriz extracelular. (8)
Macrófagos	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar y terminar la inflamación. • Fagocitar microorganismos, células senescentes y apoptóticas. • Producir ROS y RNS. • Presentar antígenos. (9)
Células dendríticas	<ul style="list-style-type: none"> • Fagocitar especialmente material marcados anticuerpos. • Producir ROS y RNS. • Presentar antígenos. • Activar linfocitos T y B.
Mastocitos	<ul style="list-style-type: none"> • Liberar mediadores inflamatorios preformados en parasitosis y procesos alérgicos. • Atraer inmunoglobulinas tipo IgE.
Neutrófilos	<ul style="list-style-type: none"> • Fagocitar bacterias y células dañadas. • Producir ROS y RNS. • Dirigir la citotoxicidad de los linfocitos.
Basófilos	<ul style="list-style-type: none"> • Liberar mediadores inflamatorios.

	<ul style="list-style-type: none"> • Coordinar la respuesta de hipersensibilidad.
Eosinófilos	<ul style="list-style-type: none"> • Liberar de sus gránulos compuestos citotóxicos para parásitos extracelulares. • Inducir inflamación. • Orquestar la destrucción de parásitos extracelulares mediante el sistema de complemento o IgE. • Inducir la degranulación de los basófilos.
Natural Killer	<ul style="list-style-type: none"> • Lisar células infectadas por virus y células tumorales. • Dirigir la citotoxicidad de otros linfocitos. • Mediadores de la inmunidad dirigida. (10)
Linfocitos T citotóxicos	<ul style="list-style-type: none"> • Encargados de la inmunidad celular. • Promover la producción de otros tipos de linfocitos. • Inducir lisis en células infectadas por virus o células tumorales. • Reclutar eosinófilos.
Linfocitos T cooperadores	<ul style="list-style-type: none"> • Educación de macrófagos. • Activación de linfocitos T. • Diferenciación de células B para producir anticuerpos específicos.
Linfocitos T reguladores	<ul style="list-style-type: none"> • Participan en la respuesta de hipersensibilidad. • Supresión de la inflamación, así como las funciones de los linfocitos T y B.
Linfocitos B	<ul style="list-style-type: none"> • Encargados de la inmunidad humoral. • Producir inmunoglobulinas. • Presentar antígenos a los linfocitos T citotóxicos para activarlos.

Células B reguladoras	<ul style="list-style-type: none"> • Producir IL-10 para suprimir células del sistema inmune. • Producir anticuerpos que se unen al sistema de complemento. • Presentan antígenos.
-----------------------	---

Abreviaturas: ROS (reactive oxygen species) y RNS (reactive nitrogen species).

El sistema de complemento es una cascada enzimática de más de 40 proteínas solubles o asociadas a la membrana, que forman complejos denominados C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8 y C9 ⁽¹⁶⁾. Esta cascada inicia con la ruptura del complejo C3, por una hidrólisis espontánea (vía alternativa), inducida por la activación del complejo C1, mediante anticuerpos o la Proteína C Reactiva (vía clásica), o por el reconocimiento de moléculas de azúcar en la superficie celular de los invasores (vía de lectina). La ruptura de C3 genera anafilotoxinas (C3a) que causan la degranulación de los mastocitos para liberar histamina y promover la inflamación, y opsoninas (C3b) que estimulan y potencian la fagocitosis e inducen la ruptura del complejo C5 para inducir la lisis celular de los invasores. La lisis celular genera fragmentos de pared y la liberación de moléculas normalmente compartimentadas como ADN, ARN, y ATP, que en conjunto son conocidos como Patrones Moleculares Asociados a Daño (DAMPs, por sus siglas en inglés) y pueden activar la respuesta inmune por la vía clásica ⁽¹⁷⁾ (Figura 2). Además, la ruptura de complejos del sistema de complemento genera varios fragmentos que favorecen la quimiotaxis, la inflamación y la producción de anticuerpos (Figura 2 y Tabla 4).

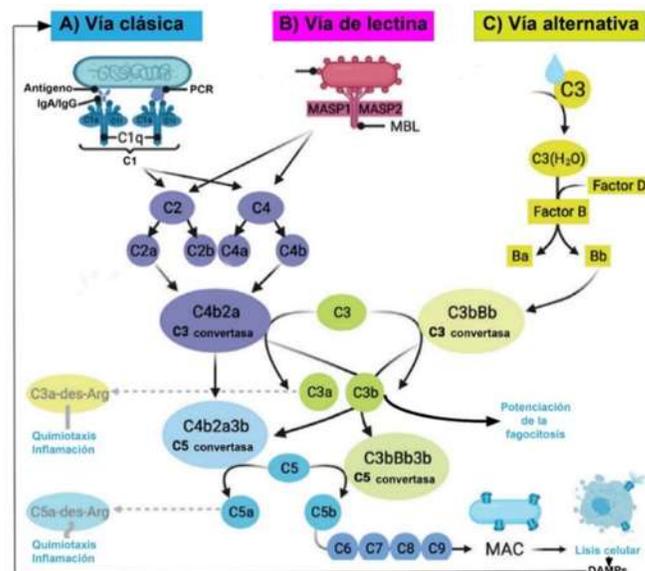


Figura 2 Vías de activación del sistema de complemento. **A)** En la vía alternativa, C3 sufre una hidrólisis que inicia la cascada de señalización del sistema de complemento. **B)** En la vía clásica el complejo C1q se une a inmunoglobulinas o PCR, para activar a C1, que a su vez activa a C2 y C4 para promover la ruptura de C3. **C)** En la vía de lectina, el reconocimiento de moléculas de azúcar en la superficie de los invasores activa a C2 y C4 para promover la ruptura de C3. PCR: Proteína C Reactiva).⁽¹⁸⁾

Tabla 4. Funciones de los principales complejos del sistema de complemento.
(16,17)

Complejo	Función
CR1/CD35	Estimulación de fagocitosis.
CR2/CD21	Regula la producción de anticuerpos de los linfocitos B.
CR3/CD11b/CD18 CR4/CD11c/CD18	Fagocitosis
C3a, C4a y C5a	Degranulación de mastocitos
C3b	Recubrimiento de microorganismos para potenciar la fagocitosis. neutrófilos
C3d	Producción de anticuerpos
C5a	Quimiotaxis de neutrófilos. Aumenta la adherencia y degranulación de granulocitos para la liberación de enzimas líticas y producción de EROs

3.2. FASES DE LA RESPUESTA INMUNITARIA

Los distintos elementos del sistema inmune: órganos linfoides, sistema de complemento, leucocitos y tejidos de transporte participan y coordinan la respuesta inmunitaria en varias fases:

Fase de reconocimiento

Todos los leucocitos presentan receptores tipo Toll (TLC), del Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC) y del Sistema de Antígeno Leucocitario Humano (HLA), para diferenciar mediante antígenos en la superficie celular, a células propias sanas de células propias dañadas o células de otro organismo, las cuales pueden ser de la misma especie o de otros reinos. Sumados a estos receptores, los linfocitos B y T presentan dos receptores únicos para sus estirpes, el BCR y TCR, respectivamente. El reconocimiento de las células propias se realiza por los antígenos del MHC y HLA, debido a que es único para cada individuo^(18, 19). Las células cancerígenas son identificadas por la presencia de aberraciones en los Antígenos Específicos TumORAles (TSA, por sus siglas en inglés), causadas por mutaciones o modificaciones postraduccionales⁽²⁰⁾.

Los fagocitos reconocen PAMPs marcados o no por el sistema de complemento e iniciar la fagocitosis, con la subsecuente presentación de antígenos⁽²¹⁾. Los linfocitos B pueden reconocer directamente a los invasores mediante el BCR o por la presentación de antígenos, mientras que los linfocitos T reconocen únicamente los antígenos presentados por los fagocitos.

Fase de activación y movilización

Los fagocitos y linfocitos T y B activados por la percepción de PAMPs, producen citocinas y anticuerpos que promueven la inflamación en los tejidos afectados, para activar y atraer a más leucocitos y contener la invasión (Tabla 5). En infecciones graves, los leucocitos pueden migrar directamente de médula ósea, incluso en formas inmaduras. Por otro lado, el sistema de complemento es activado por anticuerpos producidos por los linfocitos B activados o por la percepción de DAMPs generados por daño tisular.

La migración de leucocitos hacia tejidos dañados por tumores, heridas o infección, es orquestada por la producción en las células endoteliales de varias proteínas de adhesión:

- Quimiocinas, atraen a los leucocitos circulantes en torrente sanguíneo.
- Selectinas, que capturan a los leucocitos próximos al endotelio e inducen cambios conformacionales en las integrinas de los leucocitos para facilitar su adherencia al endotelio.
- Moléculas de adhesión intercelular pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas, las cuales se unen a las integrinas después del cambio conformacional inducido por las selectinas, para adherir a los leucocitos al endotelio (Figura 3).

Finalmente, la transmigración ocurre por poros formados por la degradación enzimática de la matriz extracelular inducida por los fibroblastos ⁽²²⁾.

Fase efectora

La fagocitosis es el proceso principal de eliminación de patógenos y material particulado, efectuado principalmente por los fagocitos profesionales, las células detriticas, los monocitos, los macrófagos y los neutrófilos. Sin embargo, células residentes de los tejidos asociados al sistema inmune como las células epiteliales y los fibroblastos también participan en este proceso, pero no son capaces de distinguir lo propio de lo no propio, ya que solo cuentan con receptores TLC, careciendo de MHC o HLA ⁽²³⁾.

Por otro lado, las NK y los linfocitos T activados por las células presentadoras de antígeno (APC, por sus siglas en inglés), establecen una sinapsis inmunitaria con las células diana para liberar la perforina y granzima contenida en sus gránulos e inducirles una lisis osmótica. Por su parte, los linfocitos B activados les presentan antígenos a los linfocitos T para activarlos, proliferan y producen anticuerpos para favorecer opsonización y la fagocitosis mediada por las células dendríticas. ⁽¹³⁾

Regulación y resolución

Los linfocitos T reguladores o supresores inhiben la respuesta inmune mediante la secreción de citocinas para evitar daños al propio organismo y evitar que la respuesta continúe de manera indefinida. Una vez que se logra el confinamiento o eliminación del tumor o la infección, los propios leucocitos resuelven la inflamación e inducen la cicatrización del tejido mediante la producción de citocinas (Tabla 5). La mayoría de los leucocitos entran a apoptosis y son fagocitados por macrófagos. Sin embargo, algunos linfocitos permanecen como células de memoria para reconocer rápidamente al invasor en caso de un encuentro subsecuente.

Tabla 5 Citocinas involucradas en la coordinación de las distintas fases de respuesta inmune ⁽¹⁵⁾

Citocina	Célula secretora	Función
IL-1	<ul style="list-style-type: none"> • Neutrófilos • Monocitos • Macrófagos 	Promover la liberación de histamina y pirógenos.
IL-2	<ul style="list-style-type: none"> • Linfocitos T cooperadores 	Estimular la proliferación y diferenciación de linfocitos T y NK.
IL-4	<ul style="list-style-type: none"> • Linfocitos T cooperadores • Linfocitos T reguladores 	Activar macrófagos para reparación de tejidos, promueve la proliferación de linfocitos T cooperadores y la

			producción de anticuerpos.
IL-5	<ul style="list-style-type: none"> • Linfocitos cooperadores activados 	T	Estimular la producción de anticuerpos, regular la actividad de los eosinófilos e inducir la proliferación de linfocitos B y la producción de IgA.
IL-6	<ul style="list-style-type: none"> • Macrófagos • Monocitos 		Quimiotaxis de macrófagos, activar neutrófilos y células B e inducir la producción de proteínas inflamatorias.
IL-7	<ul style="list-style-type: none"> • Células estroma 	del	Favorecer el crecimiento de linfocitos, inhibir la estimulación de colonias de granulocitos, inducir la reparación de tejidos y la resolución de la inflamación.
IL-8	<ul style="list-style-type: none"> • Macrófagos • Monocitos 		Quimiotaxis de macrófagos y neutrófilos.
IL-9	<ul style="list-style-type: none"> • Linfocitos activados 	T	Inducir la proliferación de linfocitos T y producción de inmunoglobulinas.
IL-10	<ul style="list-style-type: none"> • Macrófagos • Células reguladoras • Monocitos • Linfocitos reguladores. • Linfocitos activados • Mastocitos 	B T B	Activar macrófagos para reparación de tejidos e inhibir la inflamación.
IL-11	<ul style="list-style-type: none"> • Fibroblastos • Células endoteliales • Monocitos 		Activar células B y mastocitos.
IL-12	<ul style="list-style-type: none"> • Macrófagos • Monocitos 		Favorecer la eliminación de células con

	<ul style="list-style-type: none"> • Células detriticas 	microorganismos intracelulares y tejidos dañados o cancerígenos, inducir la proliferación de linfocitos T cooperadores.
IL-13	<ul style="list-style-type: none"> • Linfocitos T reguladores. 	Activar macrófagos para reparación de tejidos y promover la producción de IgE.
IL-14	<ul style="list-style-type: none"> • Células tumorales 	Inducir la proliferación de linfocitos B.
IL-15	<ul style="list-style-type: none"> • Monocitos • Células epiteliales 	Estimular la proliferación, diferenciación y reclutamiento de linfocitos T y NK en tejidos tumorales.
IL-16	<ul style="list-style-type: none"> • Linfocitos T 	Quimiotaxis
IL-18	<ul style="list-style-type: none"> • Células adrenales 	Estimular la citotoxicidad de NK.
IL-21	<ul style="list-style-type: none"> • Linfocitos T 	Estimular la diferenciación de células T cooperadoras, potenciar la actividad de NK y generar inmunosupresión.
IL-23	<ul style="list-style-type: none"> • Macrófagos • Melanomas 	Inhibir la estimulación de colonias de granulocitos, favorecer la eliminación de tejidos dañados y células con microorganismos intracelulares, inducir la reparación de tejidos y la resolución de la inflamación.
TNF	<ul style="list-style-type: none"> • Macrófagos • Monocitos • Linfocitos T citotóxicos. 	Quimiotaxis y activación de neutrófilos y macrófagos para la eliminación de tejidos dañados y células con

		microorganismos intracelulares, así como producción de proteínas inflamatorias y pirógenos.
IFN- α e IFN- β	<ul style="list-style-type: none"> • Monocitos • Fibroblastos • Células infectadas por virus 	Tiene un efecto antiproliferativo de células tumorales y promueve la maduración de linfocitos B reguladores.
IFN- γ	<ul style="list-style-type: none"> • Linfocitos T • NK • Células detriticas 	Activar monocitos y macrófagos para destrucción de células con microorganismos intracelulares y tejidos dañados o cancerígenos.
TGF- β	<ul style="list-style-type: none"> • Linfocitos T y B reguladores. 	Activar macrófagos para reparación de tejidos e inducir apoptosis en los linfocitos T citotóxicos.

IL: Interleucinas, TNF: Factor de Necrosis Tumoral, IFN: Interferón, TGF- β : Factor de crecimiento transformador β .

3.3 TIPOS DE INMUNIDAD

La respuesta inmune, puede variar en tiempo de activación y especificidad contra los diversos agentes causales. La inmunidad innata, se activa rápidamente ante cualquier agente invasor sin distinción, mientras que la inmunidad adaptativa tarda en elaborar y madurar una respuesta específica contra un patógeno dado, la cual incluso puede generar memoria ⁽²⁴⁾.

Inmunidad innata

Está constituida por un conjunto de elementos, que desde el nacimiento pueden actuar inmediatamente contra invasores, sin importar su naturaleza. Su principal característica es su existencia antes de la exposición a los patógenos. Responde a un grupo limitado de antígenos, precede y activa a la inmunidad adaptativa. ⁽²⁵⁾

- **Activación:** reconocimiento de PAMPs y DAMPs.
- **Elementos participantes:** barreras físicas, barreras químicas, fagocitos, granulocitos, NK y sistema de complemento.
- **Objetivo:** eliminar amenazas, presentar antígenos, inducir inflamación y activar la inmunidad adaptativa.

La secuencia de los procesos principales de la inmunidad innata es:

1. Reconocimiento de DAMPs y PAMPs por receptores MHC y TLR, los fagocitos y NK poseen receptores MHC del tipo I para identificar células propias sanas y eliminan todo lo ajeno a ellas.
2. Fagocitosis y lisis celular inducida por NK.
3. Reclutamiento de otros leucocitos por medio de la inflamación.
4. Producción de moléculas solubles en plasma que actúan directamente eliminando al patógeno o mediante la unión a complejos de anticuerpos.
5. Bloqueo de la replicación de viral, mediada por interferones y eliminando las células dañadas mediante otros mecanismos diferentes a la inflamación ⁽¹⁰⁾
6. Se forman ROS, RNS y citocinas que activan linfocitos T y B de la inmunidad adaptativa.

Inmunidad adaptativa

La inmunidad adaptativa depende de arreglos genéticos y la proliferación de los linfocitos T y B. Entre sus características principales se encuentran:

- i) Especificidad,
- ii) Plasticidad, los arreglos genéticos permiten la respuesta específica a una gran diversidad de antígenos,
- iii) Memoria, algunos linfocitos activados contra un patógeno dado se guardan para que ante una segunda exposición la respuesta sea inmediata y de mayor magnitud,

- iv) Autotolerancia, referente a la regulación de la respuesta para evitar daños al propio organismo por citotoxicidad mediante la eliminación, inactivación o supresión de linfocitos T citotóxicos ⁽¹³⁾.
- v) Activación: mediante el reconocimiento de antígenos por los receptores BCR o por el MHC II con la participación de las APC.
- vi) Elementos participantes: APC, linfocitos T y B e inmunoglobulinas.
- vii) Objetivo: producir células asesinas y anticuerpos dirigidos contra un patógeno específico para eficientizar la respuesta inmune. Además, generar memoria en caso de un encuentro subsecuente con el patógeno. ⁽¹⁰⁾.

La secuencia de los procesos principales de la inmunidad adaptativa es:

1. Reconocimiento de epítomos de carbohidratos por BCR de linfocitos B, para su endocitosis y presentar sus fragmentos como antígenos a los linfocitos T.
2. Reconocimiento de antígenos por el MHC tipo I de los linfocitos T.
3. Activación de linfocitos T citotóxicos y cooperadores.
4. Lisis de células con microorganismos intracelulares por linfocitos T citotóxicos.
5. Activación de linfocitos B dependiente de linfocitos T cooperadores.
6. Diferenciación y selección de linfocitos B en células plasmáticas, productoras de anticuerpos solubles específicos contra el patógenos extracelulares.
7. Generación de linfocitos de memoria.

Los linfocitos B necesitan de al menos dos señales para producir anticuerpos solubles específicos contra el patógeno, denominados inmunoglobulinas (Ig). La primera señal depende de epítomos de carbohidratos reconocidos por el BCR, posteriormente una célula T cooperadora activada proporcionará la segunda señal para que el linfocito B produzca Ig solubles contra el patógeno. Por otro lado, la presentación de antígenos por APC constituye la primera señal de activación para los linfocitos T, pero ellos también necesitan una segunda señal de activación, la cual en este caso es suministrada por la producción de células de adhesión y linfocinas, de lo contrario los linfocitos entran en apoptosis. ⁽⁸⁾

A su vez la inmunidad adaptativa se puede dividir de acuerdo al linfocito efector en:

- **Inmunidad adaptativa celular**

Está a cargo por los linfocitos T cooperadores y citotóxicos, también conocidos como CD4 y CD8, respectivamente, los cuales se encargan de la destrucción de los microorganismos que no han podido ser eliminados por los fagocitos y residen dentro de ellos. Por tanto, su especialidad es la eliminación de células infectadas mediante la inducción de una lisis osmótica. ⁽⁸⁾

- **Inmunidad adaptativa humoral**

La inmunidad adaptativa humoral es el principal mecanismo de defensa contra microbios extracelulares y sus toxinas, los cuales son marcados con Ig solubles, para posteriormente ser fagocitados por las células dendríticas. Las Ig solubles son producidas por las células plasmáticas, desarrolladas a partir de la activación de células B por linfocitos T cooperadores ⁽²⁶⁾.

Las inmunoglobulinas son las proteínas efectoras, producidas por los linfocitos B, encargadas de la inmunidad humoral, estas poseen actividades tanto anti-inflamatorias como proinflamatorias, que son desencadenadas por el reconocimiento de antígenos ⁽²⁷⁾.

Existen 5 clases o isotipos de Ig:

- a) **IgM:** El isotipo primordial, es el primer isotipo expresado en las células B durante su desarrollo, es de baja especificidad ya que responde a un cognado de antígenos encontrados principalmente en la pared celular bacteriana. Forma parte del receptor BCR del linfocito B, pero también puede encontrarse en forma soluble. Se transporta a través de las mucosas para cumplir funciones de neutralización, activación del complemento y opsonización.
- b) **IgD:** También forma parte del receptor BCR, pero se expresa posteriormente a IgA en las células B. Se cree que es el isotipo más plástico. ⁽²⁸⁾ Responde únicamente a antígenos polivalentes, por lo cual es menos eficiente que IgM en el receptor BCR. Se localiza en mucosas, favorece la degranulación de basófilos, participa en la autotolerancia. ⁽²⁹⁾
- c) **IgA:** Es la más abundante en mucosas y la segunda más frecuente en suero. Con dos subclases, IgA1 e IgA2. Dentro de sus funciones se encuentran: inhibir la adhesión bacteriana a las células epiteliales, neutralizar toxinas, activación del complemento y opsonización ⁽³⁰⁾.
- d) **IgG:** Se produce en células plasmáticas, responde a antígenos específicos, es el único isotipo que puede atravesar la placenta y el más abundante en suero, con cuatro subclases, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Principalmente realizan funciones de neutralización, fagocitosis, citotoxicidad y opsonización.
- e) **IgE:** Se produce en las células plasmáticas por la presencia de antígenos no patogénicos presentes en el aire, fármacos y alimentos, los cuales se denominan alérgenos. Se localiza en piel y mucosas o asociada a la superficie de mastocitos, basófilos o eosinófilos, para favorecer la degranulación para destruir parásitos. Principalmente realizan liberación de mediadores inflamatorios en respuesta a parásitos y reacciones alérgicas. ⁽²⁷⁾

- **Inmunidad dirigida**

Anteriormente se creía que solo la inmunidad adaptativa generaba memoria. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que leucocitos efectores de la inmunidad innata como los macrófagos, monocitos y NK sufren cambios epigenéticos que favorecen la expresión de receptores para PAMPs específicos y que además incrementan su tiempo de vida medio. De esta manera en caso de encuentros posteriores la respuesta innata es más rápida y eficiente. La vacuna BCG, formulada con células vivas atenuadas de Bacilos de Calmette y Guérin (*Mycobacterium bovis*) es un claro ejemplo de la existencia de este tipo de inmunidad. ⁽²⁴⁾

3. 4. ERRORES INNATOS DE LA INMUNIDAD

En los apartados anteriores se ha descrito la importancia del sistema inmune para evitar enfermedades infecciosas y el desarrollo de cáncer, destacando la alta coordinación de los elementos de este sistema en la ejecución de cada una de sus fases, por lo que el compromiso de alguno de sus elementos podría ser fatal. Los errores innatos de la inmunidad (IEI, por sus siglas en inglés: inborn errors of immunity), antes llamados inmunodeficiencias primarias (IDP), son un grupo heterogéneo de trastornos genéticos con defectos en uno o más componentes del sistema inmune. Estas alteraciones pueden ocurrir en los componentes de la inmunidad adaptativa (linfocitos T, linfocitos B) o de la inmunidad innata (fagocitos, proteínas del sistema complemento, receptores tipo Toll, etc.) ⁽¹⁾

Los pacientes afectados por IEI son susceptibles a desarrollar infecciones, enfermedades alérgicas, autoinmunidad, autoinflamación y cáncer desde edades tempranas, disminuyendo así su calidad de vida con un aumento de la morbimortalidad ⁽²⁾.

Prevalencia

La prevalencia de los IEI varía en términos de tipo de trastorno, edad, sexo y ubicación geográfica ⁽³¹⁾. En Europa se tienen documentados más de 25,000 pacientes diagnosticados con errores innatos de la inmunidad. ⁽³²⁾

En la última década se ha reportado un incremento en la prevalencia de IEI, debido a la concientización sobre estas enfermedades y el avance del diagnóstico genético favoreciendo su identificación (actualmente se tiene identificados más de 485) y diagnóstico oportuno. Esto ha permitido tratamientos adecuados y accesibles a que mejoren la esperanza y calidad de vida de los pacientes afectados. ⁽³³⁾

De acuerdo a la edad de presentación, la mayor incidencia de IEI se encuentra en menores de 5 años. Sin embargo, no es un diagnóstico exclusivo de la infancia ya que, en los últimos años hay incremento de estas enfermedades en la etapa adulta. ⁽³³⁾

La variación que tienen los IEI de acuerdo a la zona geográfica corresponde a las diferencias étnicas e índices de consanguinidad. En América Latina se cuenta con una asociación de médicos que reporta los casos nuevos de estas enfermedades llamada LASID (por sus siglas en inglés: Latin American Society of Primary Immunodeficiencies, Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias Primarias) la cual está conformada por 17 países incluido México que estudian e identifican estas patologías. Actualmente se tiene un registro de 9724 pacientes con diagnóstico de IEI hasta noviembre 2023. Los defectos que se presentan con mayor frecuencia corresponden a deficiencias de anticuerpos, que de acuerdo a su mayor prevalencia son: la Deficiencia selectiva de IgA, con 1655 casos reportados; en segundo lugar, encontramos a Inmunodeficiencia común variable sin defecto genético especificado (IDCV), con 1173 pacientes y por último la deficiencia de

anticuerpos específicos, con niveles normales de Inmunoglobulinas y células B normales con 619 pacientes reportados.

México es el segundo lugar de países que reportan más pacientes en LASID, hasta el mes país de noviembre del 2023 están registró un total de 2277 pacientes. (6).

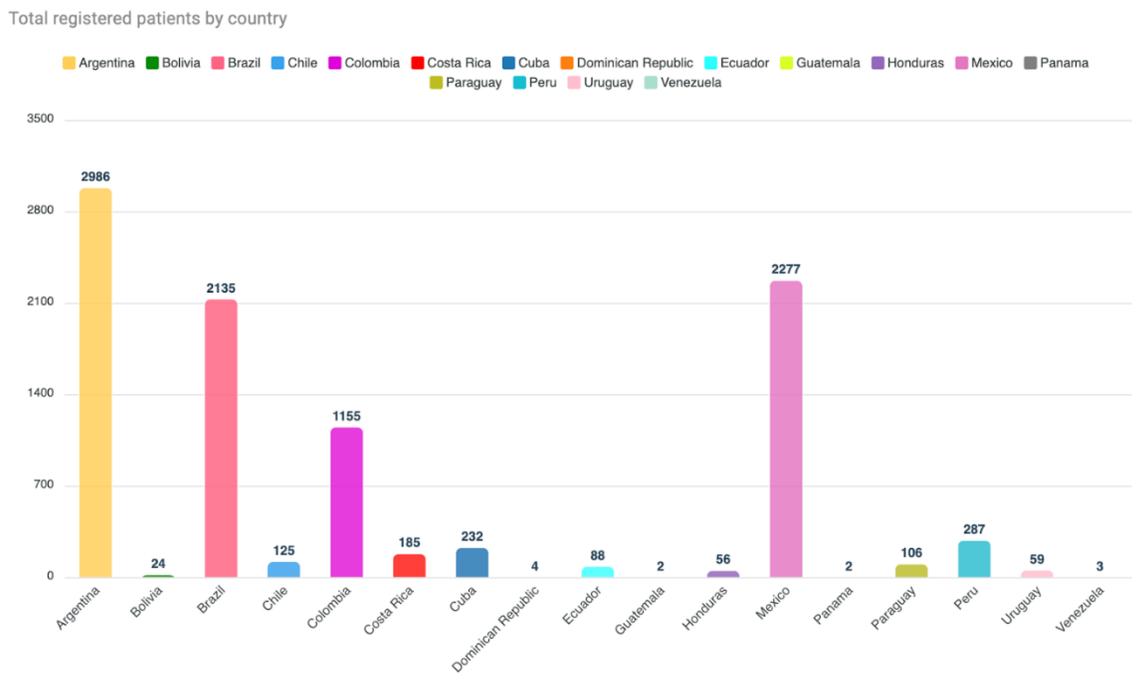


Figura 3. Casos reportados de IEI noviembre del 2023 en LASID (6)

En caso específico de Michoacán antes del 2021 no se tenía registro en LASID de nuestro estado, un estudio realizado en la ciudad de México en el 2012 reportó 12 pacientes diagnosticados con IEI en el estado de Michoacán, desconociendo con certeza la actual frecuencia de casos en nuestro estado. (7)

El estudio más reciente en nuestro país, respecto a los IEI, es del año 2020, que nos da un panorama sobre el incremento de casos reportados, enfocándose en el Hospital Pediátrico de Sinaloa durante el período de tiempo del 2017 al 2020, en donde se reportaron 12 casos de IEI. (34)

Cuadro clínico

Los IEI presentan un amplio espectro clínico que incluye trastornos autoinmunes, linfoproliferativos, autoinflamatorios, alérgicos, malignidad, entre otros. (3) Los signos y síntomas varían de acuerdo al defecto o nivel de compromiso de la respuesta inmune, las patologías menos graves pueden pasar desapercibidas hasta la adolescencia e incluso la madurez. Sin embargo, la gran mayoría de estas

enfermedades se manifiesta en la niñez por cuadros infecciosos atípicos, oportunistas y persistentes. La manifestación puede ser dependiente de la etapa de desarrollo, por ejemplo, características sindrómicas (en ausencia de infección o desregulación inmunológica) en los primeros 6 años de vida, desregulación de la inmunidad (con o sin infección) entre los 6 y los 25 años, infección sin desregulación inmune en pacientes mayores de 30 años.⁽³³⁾ También hay diferencias de acuerdo a la alteración en la función de genes específicos y puede existir ausencia de genes o funciones alteradas de los mismos por ganancia o pérdida de su función.

Las principales banderas rojas para sospechar en IEI son las infecciones crónicas en tracto respiratorio, tracto gastrointestinal, sistema nervioso central y piel que no responden al tratamiento médico habitual. También puede presentarse una infección única como manifestación inicial con una evolución tórpida al tratamiento y con un curso grave. Otras manifestaciones como se comentó que nos hacen sospechar en estas enfermedades son atopia grave, alteraciones cutáneas inusuales, falla de medro, enfermedades autoinmunes, autoinflamatorias o incluso linfoma de inicio temprano o con falta de respuesta a los tratamientos convencionales⁽³³⁾. Las infecciones que con mayor frecuencia que se presentan son las del tracto respiratorio inferior.⁽³⁾ Generalmente los microorganismos asociados a infecciones en este grupo de pacientes con IEI son microorganismos oportunistas e inusuales como *Pneumocystis jirovecii*, *Cryptosporidium* spp, *Aspergillus* spp, incluso la aplicación de algunas vacunas puede ocasionar efectos adversos, como es el caso de la aplicación de BCG, la cual suele causar reacciones adversas como BCGitis⁽¹⁾.

De manera reciente, a medida que se han logrado identificar más IEI, se encuentra con mayor frecuencia como manifestación temprana de defectos monogénicos, la inflamación alérgica.^(35, 36)

Las manifestaciones clínicas en el pasado nos hacían sospechar en estas enfermedades cuando existía infección crónica, de repetición y que no respondían al tratamiento médico habitual. Ahora se sabe, que el paciente puede presentar manifestaciones autoinmunes, autoinflamatorias, linfoma o malignidad, alergia, una infección única grave que no responde al tratamiento convencional, falla de medro y alteraciones cutáneas.^(1, 37) Por lo que en nuestro haber como pediatras debemos reconocer la gran variedad de manifestaciones clínicas que pueden llegar a presentar estos pacientes, para así realizar diagnósticos de manera oportuna y poder ofrecer un tratamiento adecuado.

Etiología y clasificación

Los IEI comprenden un grupo heterogéneo de fenotipos ocasionados por la pérdida o ganancia de función en un gran número de genes, lo cual produce efectos cuantitativos o funcionales en los linfocitos, fagocitos y proteínas del complemento⁽⁹⁾. Se han identificado por lo menos 485 defectos genéticos involucrados en estas patologías y se sabe que sus aberraciones pueden heredarse en forma autosómica, dominante o ligada al cromosoma X⁽³⁸⁾ (Tabla 6). La Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS, por sus siglas en inglés) clasifica a los IEI, tomando en cuenta su etiología, compromiso funcional y cuadro clínico, en 10

categorías, dicha clasificación se mantiene en constante actualización cada 2 años (39):

1. Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral: caracterizados por deterioro profundo del desarrollo y/o función de los linfocitos T. Los linfocitos B se ven afectados frecuentemente, esto dependiendo de la actividad de los linfocitos T auxiliares, clínicamente presentándose de forma grave, con una gran susceptibilidad a infecciones. (40)

2. Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas asociadas:

Suelen diagnosticarse después de que se haya diagnosticado el síndrome subyacente, su principal característica es una disfunción orgánica o dismorfología no relacionada con el sistema inmune, ya que ocurren junto a procesos como embriogénesis defectuosa, trastornos metabólicos, anomalías cromosómicas o trastornos teratogénicos. (41)

3. Predominantemente deficiencias de anticuerpos: se caracterizan por infecciones recurrentes, autoinmunidad, inflamación y otras complicaciones inmunitarias. (42)

4. Enfermedades de desregulación inmune: Suelen ser de inicio temprano, con manifestaciones tisulares no hematopoyéticas sindrómicas con inmunodeficiencia moderada o mínima, se acompañan de infecciones y características de desregulación inmunitaria, dichas características suelen complicar un diagnóstico precoz, ya que pueden no asociarse a un componente inmunológico. (43)

5. Defectos congénitos del número de fagocitos, función o ambas: las más comunes son las Neutropenias congénitas, Se han identificado genes responsables, que alteran el metabolismo energético mitocondrial, síntesis de proteínas, tráfico de vesículas, que detienen la maduración de células precursoras, dando como consecuencias neutropenias congénitas, así como la asociación con enfermedades sindrómicas. (44)

6. Defectos de la inmunidad intrínseca e innata: dentro de las que se encuentran la Susceptibilidad mendeliana a la enfermedad micobacteriana (MSMD), causadas por errores congénitos de la inmunidad al IFN- γ . Se caracteriza por una alta susceptibilidad a las micobacterias débilmente virulentas. (45)

7. Trastornos autoinflamatorios: la inflamación es un componente presente en la inmunodeficiencia y autoinmunidad, entre estos trastornos, se caracterizan por los defectos moleculares en la detección de ácidos nucleicos que pueden conducir a la activación constitutiva del interferón tipo I (IFN) con el subsiguiente daño tisular. (46)

8. Deficiencias del complemento: se relacionan con enfermedades infecciosas, así como sistémicas o trastornos inflamatorios y trombóticos locales. Suelen ser graves, de manera general los defectos de los primeros componentes del complemento incrementan el riesgo de enfermedades autoinmunes, mientras que los defectos de los componentes de la vía terminal se asocian con infecciones

meningocócicas. También provocan trastornos renales; síndrome urémico hemolítico (aHUS) o glomerulopatía C3 (C3G), pero también degeneración macular relacionada con la edad (AMD).⁽⁴⁷⁾

9. Fenocopias de inmunodeficiencias primarias: Este grupo es diferente a los demás. Ya que son causados por una mutación somática, en lugar de una mutación genómica, o por anticuerpos contra varias citocinas. No siguen un patrón de herencia mendeliano y se pueden dividir en asociadas con mutaciones somáticas y asociadas con la presencia de autoanticuerpos contra varias citocinas. Entre las manifestaciones clínicas que suelen encontrarse en estos pacientes se encuentran: esplenomegalia, linfadenopatía, hipergammaglobulinemia, aumento de las células B circulantes, autoinmunidad e inflamación⁽⁴⁸⁾

10. Falla de médula ósea: Pueden clasificarse en adquiridas y congénitas, en este caso enfocándonos a las congénitas, las cuales son causadas defectos hereditarios en las vías esenciales para el desarrollo o funcionamiento normal de las células hematopoyéticas y de otro tipo. Clínicamente se presenta con citopenias, de una o más líneas celulares, posiblemente combinadas con signos de hemólisis y trombofilia o anomalías morfológicas en las formas hereditarias.⁽⁴⁹⁾

Tabla 6. Subclasificación de los IEI⁽³⁸⁾

	SUBCLASIFICACIÓN	EJEMPLOS
INMUNODEFICIENCIAS QUE AFECTAN LA INMUNIDAD CELULAR Y HUMORAL Combinadas Grave	<ul style="list-style-type: none"> • T- B + inmunodeficiencias combinadas graves • T- B- inmunodeficiencias combinadas severas • Inmunodeficiencias combinadas menos severas 	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunodeficiencia combinada autosómica recesiva causada por el defecto de la proteína 70 asociada a la cadena zeta (ZAP70) • Inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X • Deficiencia de cinasa-3 asociada a (JAK3)
INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS CON CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS ASOCIADAS	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunodeficiencia con Trombocitopenia Congénita • Defectos de reparación del ADN • Defectos tímicos con anomalías congénitas adicionales • Displasias inmunoóseas • Síndromes de Hiper IgE • Defectos del metabolismo de la vitamina B12 y el folato • Ectodermodisplasia anhidrótica con inmunodeficiencia • Defectos del canal de calcio • Otros defectos 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Wiskott-Aldrich • Ataxia-telangiectasia • DiGeorge/síndrome facial de velocardio síndrome de delección Cromosoma 22q11.2 (DS22q11.2) • DiGeorge/síndrome facial de velocardio • Hipoplasia del cartílago del cabello

<p>PREDOMINANTEMENTE DEFICIENCIAS DE ANTICUERPOS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción severa en todos los isotipos de inmunoglobulina sérica con células B profundamente disminuidas o ausentes, Agammaglobulinemia • Reducción severa en al menos 2 isotipos de inmunoglobulina sérica con un número normal o bajo de células B, fenotipo CVID • Reducción severa en suero IgG e IgA con IgM normal/elevada y números normales de células B, hiper IgM • Isotipo, cadena ligera o deficiencias funcionales con cantidades generalmente normales de células B 	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia de BTK, ligada al cromosoma X agammaglobulinemia (XLA) • Inmunodeficiencia común variable sin defecto genético especificado (CVID) • Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia • Deficiencia selectiva de IgM • Deficiencia aislada de subclases de IgG • Deficiencia de subclase de IgG con deficiencia de IgA • Deficiencia selectiva de IgA
<p>ENFERMEDADES DE DESREGULACIÓN INMUNE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Linfocitosis hemofagocítica familiar • Síndromes de FHL con hipopigmentación • Defectos reguladores de las células T • Autoinmunidad con o sin linfoproliferación • Desregulación inmune con colitis • Síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS, síndrome de Canal-Smith) • Susceptibilidad al EBV y condiciones linfoproliferativas 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Hermansky-Pudlak, tipo 2 • Síndrome de Hermansky-Pudlak, tipo 10 • Poliendocrinopatía autoinmune con candidiasis y distrofia ectodérmica • Deficiencia de IL-10 • Deficiencia de IL-10R
<p>DEFECTOS CONGÉNITOS DEL NÚMERO DE FAGOCITOS, FUNCIÓN O AMBAS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenias congénitas • Defectos en la movilidad • Defectos de Ráfaga Respiratoria • Otros defectos no linfoides 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Shwachman-Diamond • Deficiencia de elastasa (neutropenia congénita grave [SCN] 1) • Enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo 1b • Neutropenia/mielodisplasia ligada al cromosoma X

		<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X (CGD), gp91phox • Proteinosis alveolar pulmonar
DEFECTOS DE LA INMUNIDAD INTRÍNSECA E INNATA	<ul style="list-style-type: none"> • Susceptibilidad mendeliana a la enfermedad micobacteriana • Epidermodisplasia verruciforme • Predisposición a infección viral grave • Encefalitis por herpes simple • Predisposición a Enfermedades Fúngicas INVASIVAS • Predisposición a la candidiasis mucocutánea • Deficiencia de la vía de señalización de TLR con susceptibilidad bacteriana • Otros errores innatos de la inmunidad relacionados con tejidos no hematopoyéticos • Otros errores innatos de la inmunidad relacionados con los leucocitos 	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia de IL-12p40 (IL-12 e IL-23) • Deficiencia de cadena del receptor 1 de L-12 e IL-23
TRASTORNOS AUTOINFLAMATORIOS	<ul style="list-style-type: none"> • Interferonopatías tipo 1 • Defectos que afectan la inflamación • Condiciones no relacionadas con la inflamación 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAMPAS) • Querubismo • Resfriado familiar síndrome autoinflamatorio 2 • Fiebre mediterránea familiar • Vasculopatía de inicio infantil Asociado a AD STING (SAVI)
DEFICIENCIAS DEL COMPLEMENTO		<ul style="list-style-type: none"> • Defectos debidos a deficiencia de C1q • Deficiencia de C1r • C1r Periodontal Ehlers-Danlos • Deficiencia de C1s • Deficiencia completa de C4 • Deficiencia de C2 • Deficiencia de C3 (LOF)
FENOCOPIAS DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS	<ul style="list-style-type: none"> • Asociadas con mutaciones somáticas • Asociadas con la presencia de 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS-SFAS) • Enfermedad Leucoproliferativo

	autoanticuerpos contra varias citocinas	autoinmune asociado a RAS enfermedad (RALD) <ul style="list-style-type: none"> • Candidiasis mucocutánea crónica • Inmunodeficiencia del adulto con susceptibilidad a las micobacterias
FALLA DE MÉDULA ÓSEA		<ul style="list-style-type: none"> • MIRAGE (mielodisplasia, infección, restricción de crecimiento suprarrenal hipoplasia, genital fenotipos, enteropatía) • Síndrome de Ataxia pancitopenia • Anemia de Fanconi tipo A • Anemia de Fanconi tipo B • Anemia de Fanconi tipo C • -Anemia de Fanconi tipo D1 • -Anemia de Fanconi tipo D2

COVID Y IEI

Se han encontrado factores que propician el desarrollo de una enfermedad grave de SARS-CoV-2 en pacientes con IEI, por ejemplo: en pacientes con producción alterada o respuesta al IFN tipo I, el defecto genético favorece la replicación activa del virus y la diseminación al tracto respiratorio inferior. En otras formas de IEI la insuficiencia de las respuestas inmunitarias adaptativas puede impedir el control de la infección. También se ha encontrado que se pueden exacerbar algunas de las características de COVID-19, asociándose a inflamación multisistémica. ⁽⁵⁰⁾

En cuanto a la vacunación para COVID-19 en pacientes con IEI se ha demostrado que la aplicación de vacuna RNAm, es segura. Además de como se ha comentado anteriormente los IEI pueden propiciar presentaciones más graves de COVID, su vacunación se recomienda en pacientes con IEI. ⁽⁵⁰⁾

Diagnóstico

Debido a la gran variedad de manifestaciones clínicas, un diagnóstico oportuno solía ser complicado y muchas veces los pacientes eran subdiagnosticados. La Fundación Jeffrey Modell (JMF) creó una red global para mejorar la identificación, diagnóstico y tratamiento de los pacientes con IEI, basada en 10 señales de advertencia ⁽⁴⁾ (Figura 4). En los últimos años ha sido posible asociar los defectos primarios del sistema inmunitario no solo a infecciones, sino también a la susceptibilidad específica a determinados agentes infecciosos y es cada vez más frecuente relacionar las inflamaciones alérgicas como una manifestación temprana de defectos monogenéticos ⁽⁵⁾. Además de los criterios anteriormente mencionados, es trascendental tomar en cuenta los antecedentes heredofamiliares y apoyarse en las pruebas de tamizaje genético prenatal y la

genotipificación que permiten identificar la presencia de defectos genéticos relacionados a los IEI, permitiendo un diagnóstico oportuno⁽⁵¹⁾. Desgraciadamente, estas técnicas son poco accesibles para la gran mayoría de la población de países en vías de desarrollo como el nuestro.



LAS 10 SEÑALES DE ALERTA DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Cuatro o más infecciones de oídos nuevas en un año	Dos o más infecciones de sinusitis graves en un solo año	Dos o más meses tomando antibióticos con pocos resultados	Dos o más neumonías en un año
Dificultad para aumentar de peso y crecer normalmente	Abscesos profundos y recurrentes en piel o en órganos internos	Aftas persistentes en la boca o en cualquier parte de la piel después de 1 año de edad	Necesidad de antibióticos intravenosos para aliviar infecciones
	Dos infecciones profundas o más, incluida la septicemia	Antecedentes familiares de inmunodeficiencia primaria	

Figura 4. Señales de alerta de IEI, propuestas por la fundación Jeffrey Modell

Inicialmente el diagnóstico se apoya con los criterios de Jeffrey, posteriormente para el identificar el IEI es importante tomar en cuenta los antecedentes heredofamiliares y apoyarse en análisis de laboratorio rutinarios, de serología y moleculares.

Entre los estudios que actualmente tenemos a disposición para realizar un diagnóstico oportuno se encuentran:

- **Hemograma:** puede brindarnos mucha información general de manera inicial, principalmente por afectación de alguna o varias líneas celulares, reflejadas como anemia, trombocitopenia, con o sin plaquetas pequeñas, leucocitosis, linfopenia, neutropenia, monocitopenia, eosinofilia y/o gránulos gigantes en neutrófilos.⁽⁵¹⁾
- **Medición de inmunoglobulinas séricas:** esta prueba de cribado no sólo es útil en el diagnóstico de la inmunidad mediada por anticuerpos, sino también de algunos defectos combinados de células B. Las inmunodeficiencias asociadas con condiciones sindrómicas también pueden detectarse a través de esta evaluación, como en el síndrome de hiper IgE, ataxia-telangiectasia o displasia ectodérmica.

- Isohemaglutininas: útil para evaluar la capacidad de producir anticuerpos. Suele solicitarse en niños mayores de un año que no pertenecen al grupo sanguíneo AB. Se pueden solicitar pruebas serológicas para sarampión, rubéola, paperas, tétanos, poliovirus y difteria, una aglutinación deficiente indicaría una respuesta deficiente a la vacunación, debida a la incapacidad de producir anticuerpos
- Recuentos de subpoblaciones de linfocitos: La linfopenia, definida por un recuento de linfocitos <2500 en los primeros meses de vida, puede indicar una inmunidad celular alterada. A edades más avanzadas los valores deben compararse con la referencia para la edad y, preferentemente, en la misma población a la que pertenece el paciente.
- Las pruebas de hipersensibilidad: ayudan a valorar la inmunidad mediada por linfocitos T, pueden ser útiles para detectar la inmunidad celular, aunque ya están en desuso ⁽⁵¹⁾. Los antígenos utilizados son: candidina, estreptoquinasa/dornasa, toxina estafilocócica, tricofitina y PPD.
- Medición de CH50 o CH100: pueden valorar la activación de las vías clásica y alternativa del complemento.
- Citometría de Flujo: un estudio accesible y rápido en la mayoría de hospitales ⁽⁵¹⁾ que analiza la superficie intracelular y las proteínas intranucleares, permitiendo identificar las características y funcionalidad de poblaciones celulares específicas. Por lo que es un estudio necesario para confirmar o establecer el fenotipo de una mutación genética.
- Análisis genéticos: incluyendo el tamiz genético prenatal, la secuenciación de un solo gen, la secuenciación de próxima generación, el exoma completo o la secuenciación del genoma completo, ayudan no solo al diagnóstico, sino también a un tratamiento específica ⁽⁵²⁾.

Si bien el diagnóstico definitivo de los IEI se establece con la identificación la alteración genética, la mayoría de los pacientes no cuentan con este tipo de estudio. Por lo que fue necesario establecer criterios clínicos para así establecer un diagnóstico de manera más oportuna y sobre todo en el caso de no contar con la posibilidad de un estudio genético. Dichos criterios fueron establecidos por la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID). ⁽⁵³⁾

Tratamiento

El gran avance en biología y medicina molecular han mejorado la comprensión y tratamiento de los IEI ⁽⁵²⁾. Sin embargo, muchas de las opciones terapéuticas propuestas aún son experimentales y no pueden implementarse en la práctica clínica. ⁽⁵¹⁾

Las terapias basadas en el trasplante de células madre hematopoyéticas se consideran curativas para los IEI, ya que mejoran la supervivencia de los pacientes ^(52, 54). El paciente debe prepararse adecuadamente para el trasplante (terapia de acondicionamiento), mediante el uso de modificadores biológicos para controlar las manifestaciones de la enfermedad, una terapia de acondicionamiento basada en agentes alquilantes como el busulfán, la ciclofosfamida, la fludarabina y el melfalán, los últimos dos son más recomendados por ser menos tóxicos. Actualmente, se

encuentra en estudio el uso de anticuerpos como terapia de acondicionamiento, ya que eliminan la toxicidad asociada con los métodos de acondicionamiento tradicionales ^(55, 56)

El uso de inmunoglobulina humana intravenosa, como tratamiento en los pacientes con IEI, ayuda a la reducción de episodios de infecciones bacterianas, ingreso hospitalario, así como en la prevención de la enfermedad pulmonar crónica y mejora la supervivencia en pacientes. Por lo que actualmente siguen es el principal enfoque terapéutico. ⁽⁵⁷⁾. Además de actuar como terapia de reemplazo, su administración también produce efectos inmunomoduladores. Los principales efectos secundarios presentados incluyen: escalofríos, cefalea, mareos, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión, dolor lumbar moderado, choque anafiláctico, meningitis aséptica, anemia hemolítica, insuficiencia renal aguda y enfermedad tromboembólica. Las dosis se deben ajustar de forma individual, dependiendo de cada patología, hasta llegar a un nivel efectivo de IgG, el cual reducirá de manera significativa las infecciones, esto se logra generalmente con niveles mínimos por encima de 5–6 g/L de IgG. ⁽⁵⁸⁾

Pronóstico

Si bien el pronóstico es diferente en cada tipo de IEI, contando unos con mejor esperanza de vida, como el caso de la deficiencia de subclases, esto depende no solo de la historia natural de la enfermedad, sino también de condiciones socioeconómicas de cada país. Como las infecciones suelen ser la principal característica clínica de los IEI, los factores sociales como el clima, higiene, vacunación y acceso a atención médica de cada población, pueden afectar el pronóstico de estos padecimientos. ⁽⁵⁹⁾ Más allá, los recursos económicos deficientes limitan el diagnóstico y tratamiento oportuno, así como la investigación de tratamientos definitivos como el trasplante alogénico de células hematopoyéticas y la terapia génica.

Prevención de infecciones en pacientes con errores innatos de la inmunidad

Debido a que las infecciones suelen ser el principal síntoma en el diagnóstico de los pacientes con IEI, conduciendo a un alto riesgo de complicaciones y mal pronóstico. Por lo que es de vital importancia implementar medidas para la prevención de infecciones.

1. Medidas generales. Se recomiendan medidas generales de higiene, entre las que destacan, higiene dental y de manos, una adecuada nutrición, evitar exposición a personas infectocontagiosas.
2. Antimicrobianos profilácticos en niños y adolescentes con inmunodeficiencias primarias. La elección de los antimicrobianos se basa en el tipo particular de EII y la susceptibilidad microbiana esperada (Tabla 7). ^(60,61)

Tabla 7. Profilaxis recomendada en IEI ⁽⁶¹⁾

IEI	Profilaxis
DEFICIENCIAS PREDOMINANTEMENTE DE ANTICUERPOS	
Agamaglobulinemia, síndrome de hiperIgM, deficiencia de anticuerpos con inmunoglobulinas normales	<p>***Recomendada en pacientes con infecciones recurrentes o en tratamiento con inmunoglobulinas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilina: 25 mg/kg/día vía oral una o dos veces al día, dosis máxima 750 mg/día.⁶ • TMP-SMX 5 mg/kg/día vía oral, en una o dos tomas diarias, dosis máxima 160 mg/día. • Azitromicina 5 mg/k/dosis vía oral, trisemanal, dosis máxima 250 mg/dosis
Pacientes con deficiencias predominantemente de anticuerpos	<p>*** En pacientes con bronquiectasias con riesgo de infección por <i>Pseudomonas</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Azitromicina, 3 veces por semana
Paciente con deficiencias de anticuerpos	<p>***En pacientes con Ig's intravenosas en riesgo de enfermedades infectocontagiosas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sarampión: si la última dosis de IGIV fue recibida hace más de 15 días, se deberá administrar una infusión extra a dosis habitual. • Varicela: si la última dosis de IGIV fue recibida hace más de 15 días, se deberá administrar una infusión extra a dosis habitual e indicar aciclovir 80 mg/kg/día vía oral a partir del 7° día posterior al contacto, durante 7 días, o valganciclovir 20 mg/kg/dosis 1 vez por día, 7 días
INMUNODEFICIENCIAS DE CÉLULAS T O INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS	
Inmunodeficiencia combinada grave	<ul style="list-style-type: none"> • Isoniazida 10 mg/kg/día + rifampicina 20 mg/kg/día + etambutol. En caso de infección locorregional debida a la vacuna BCG administrar, si hay diseminación agregar quinolona o aminoglucósido.

	<ul style="list-style-type: none"> • TMP-SMX o cotrimoxazol 5 mg/kg/día trisemanal para profilaxis contra <i>Pneumocystis jiroveci</i>. En caso de alergia al TMP-SMX o de tratarse de un neonato, puede indicarse pentamidina. • Fluconazol 5 mg/kg/día, para profilaxis frente a <i>Candida</i>. • Palivizumab 15 mg/kg intramuscular mensual, administrada durante los períodos previstos en que exista riesgo de infección por VSR. • Aciclovir 80 mg/kg/día vía oral, en 3 tomas o valganciclovir vía oral 20 mg/kg cada 12 horas. La profilaxis para la primo infección por los virus del herpes simple/varicela zóster, esta no se realiza de rutina en todos los pacientes <p>***Evitar la aplicación de vacunas vivas atenuadas.</p>
INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS CON CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS ASOCIADAS	
<p>Síndrome hiper-IgM ligado al X</p>	<p>***Evitar la aplicación de vacunas vivas atenuadas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • TMP-SMX o cotrimoxazol 5 mg/kg/día trisemanal en todos los pacientes para profilaxis contra <i>P. jiroveci</i>. En caso de alergia al TMP-SMX o tratarse de un neonato, puede indicarse pentamidina inhalada o endovenosa 4 mg/kg mensual en menores de 5 años (dosis máxima: 300 mg). • Consumo de agua mineral únicamente, por riesgo de enfermedad hepática por <i>Cryptosporidium</i>.
<p>Ataxia telangiectasia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Azitromicina 5 mg/kg/día trisemanal, en caso de presentar bronquiectasias.

	<ul style="list-style-type: none"> • TMP-SMX o cotrimoxazol 5 mg/kg/día trisemanal, en caso de compromiso celular, profilaxis para <i>P. jirovecii</i>. En caso de alergia o de tratarse de un neonato, puede indicarse pentamidina inhalada o intravenosa 4 mg/kg mensual en menores de 5 años (dosis máxima: 300 mg).
Síndrome de Di George	<ul style="list-style-type: none"> • TMP-SMX o en caso de alergia puede indicarse pentamidina para profilaxis contra <i>P. jirovecii</i>, si existe compromiso celular.
Síndrome de Wiskott-Aldrich	<ul style="list-style-type: none"> • Se contraindican las vacunas, excepto la vacuna antigripal anual y vacuna COVID-19 • TMP-SMX o en caso de alergia puede indicarse pentamidina para profilaxis contra <i>P. jirovecii</i> • Aciclovir 80 mg/kg/día vía oral a partir del 7° día posterior al contacto con el virus varicela zóster, durante 5-7 días.
Hipoplasia cartílago-pelo	<p>***En caso de compromiso celular:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cotrimoxazol 5 mg/kg/día trisemanal para profilaxis contra <i>P. jirovecii</i>. • Se contraindican las vacunas contra virus atenuados • Aciclovir 80 mg/kg/día vía oral a partir del 7° día posterior al contacto con el virus varicela zóster, durante 5-7 días • Azitromicina 5 mg/kg/día trisemanal, en caso de presentar bronquiectasias.
Síndrome de hiper-IgE	<p>***Se recomienda profilaxis desde su diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TMP-SMX 5 mg/kg/día, en 1 o 2 tomas.

	<ul style="list-style-type: none"> • Fluconazol 5 mg/kg/día, vía oral o itraconazol en caso de enfermedad sistémica. <p>Tobramicina por vía inhalatoria y azitromicina por vía oral, en caso de desarrollar bronquiectasias, se recomienda</p>
DEFECTOS DEL COMPLEMENTO	
Deficiencias del complemento	<p>***Deben recibir profilaxis de por vida, por el alto riesgo de infección por gérmenes encapsulados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilina: 25 mg/k/día vía oral 1 o 2 veces al día, dosis máxima 750 mg/día. • Penicilina: 50 000 UI/kg/día vía oral, repartido en 2 tomas diarias, dosis máxima 2 000 000 UI/día o azitromicina 5 mg/kg/dosis vía oral trisemanal, dosis máxima 250 mg/dosis.
DEFECTOS DE LA INMUNIDAD INTRÍNSECA E INNATA	
Defectos en la vía interferón gamma-interleucina 12-interleucina 23	<ul style="list-style-type: none"> • Azitromicina 250 mg/día para profilaxis primaria contra micobacterias. • Claritromicina o azitromicina + etambutol 15-20 mg/kg/dosis (máximo 2,5 g) al menos durante 1 año para profilaxis secundaria contra micobacterias, luego de infección diseminada. • No se recomienda la vacunación contra BCG • Profilaxis posexposición: isoniazida 10-15 mg/kg/dosis (máximo 300 mg/día) 9 meses • Azitromicina-ciprofloxacina-levofloxacina-TMS, para profilaxis contra salmonella, solo se indica ante eventos recurrentes.

	<ul style="list-style-type: none"> • Itraconazol oral 5-10 mg/kg/día en 2 dosis (máximo 200 mg) o fluconazol 5 mg/kg/día, en 1 dosis (máximo 200 mg) posterior a la infección diseminada de Histoplasmosis/coccidioidomicosis. • Fluconazol 5 mg/kg/día (máximo 200 mg) o itraconazol oral 5 mg/kg/día en 2 tomas, para profilaxis contra Cándida.
Síndrome de WHIM: verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis	<ul style="list-style-type: none"> • TMP-SMX oral 5 mg/kg/día.
Asplenia congénita aislada	<p>En pacientes:</p> <p>< 3 años: penicilina V 125 mg cada 12 horas. > 3 años: penicilina V 250 mg cada 12 horas o < 10 kg 50 000 UI/kg/día o > 10 kg 100 000 UI/kg/día, < 5 años: amoxicilina 250 mg/día o 25 mg/kg 1 o 2 veces por día. > 5 años: amoxicilina 500 mg 1 o 2 veces por día, en caso de alergia usar azitromicina, claritromicina o TMP-SMX.</p>
ENFERMEDADES CON DESREGULACIÓN INMUNITARIA	
Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar	<p>***Durante la fase acelerada y su tratamiento inmunosupresor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TMP-SMX o Fluconazol. " <p>*** Deben recibir solo vacunas inactivadas</p>
DEFECTOS CONGÉNITOS DEL NÚMERO DE FAGOCITOS, FUNCIÓN O AMBAS	
Enfermedad granulomatosa crónica	<p>***El tratamiento profiláctico es necesario desde su diagnóstico.</p> <ul style="list-style-type: none"> • TMP-SMX 5 mg/kg/día, dosis máxima: 160 mg. • Itraconazol: ≥ 13 años o ≥ 50 kg: 200 mg/día; < 13 años o < 50 kg: 100 mg/día, diariamente <p>***Deben recibir solo vacunas inactivadas</p>
FENOCOPIAS DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS	
Candidiasis mucocutánea crónica	<ul style="list-style-type: none"> • Fluconazol 5 mg/kg/día, máximo 400 mg.

	<ul style="list-style-type: none">• Itraconazol: 5 mg/kg 2 veces por día, máximo 200-400 mg/día. Voriconazol y posaconazol (como alternativa).• Nistatina tópica• Profilaxis antibiótica: trimetoprima-sulfametoxazol 5 mg/kg/día, vía oral, todos los días
--	--

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA A ESTUDIAR

Los Errores Innatos de la Inmunidad, son enfermedades graves, cuyo diagnóstico suele ser complicado y costoso en la mayoría de los casos, además de afectar la calidad de vida los pacientes. En la última década a nivel mundial se identificaron nuevos casos de IEI a un ritmo impresionante ⁽³⁴⁾. Sin embargo, actualmente en el estado de Michoacán no existe un estudio que nos ofrezca un panorama de las características clínicas y epidemiológicas de los IEI.

Por lo anterior, es importante describir las características clínicas y epidemiológicas de IEI en este estado y de esta manera proponer estrategias de prevención, optimizar el diagnóstico y mejorar el tratamiento.

5. JUSTIFICACIÓN

En la última década se incrementó el número de pacientes reportados con algún IEI y el Hospital Infantil de Morelia fue uno de los hospitales en los que vimos este aumento. En el año 2012 en un estudio realizado por el INP (Instituto Nacional de Pediatría), se 12 pacientes originarios de Michoacán en un período de 20 años ⁽⁷⁾. Sin embargo, actualmente en nuestro estado desconocemos estas enfermedades. Además, por la situación socioeconómica de nuestro país, el diagnóstico en el sector público suele basarse en la clínica y pruebas de laboratorio y gabinete complementarias a nuestro alcance, muchas de las veces sin contar con otros estudios que son importantes como: citometrías de flujo o estudios genéticos de manera gratuita. Por todo lo anterior, el diagnóstico y tratamiento de estos padecimientos representan un reto para el personal médico de nuestro hospital. Conocer las principales características epidemiológicas y clínicas de los IEI en el Hospital Infantil de Morelia, permitirá identificar la etiología, población de riesgo y los criterios diagnósticos más importantes para poder llegar a un diagnóstico de manera oportuna. Por otro lado, describir los tratamientos implementados y la mortalidad que tenemos hasta ahora, nos ayudarán a iniciar oportunamente el manejo médico para evitar complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes con IEI.

6. OBJETIVOS

1. OBJETIVO GENERAL.

Identificar y describir las características clínicas y epidemiológicas comunes de los pacientes con IEI (Errores Innatos de la Inmunidad, por sus siglas en inglés) diagnosticados en el hospital infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” durante el periodo de marzo 2021 a noviembre 2023.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar edad de diagnóstico en la que se identifican nuestros pacientes.
2. Identificar las manifestaciones clínicas presentadas en los pacientes con IEI.
3. Conocer los métodos diagnósticos que se utilizaron para establecer el diagnóstico de un IEI.
4. Describir cuales son los tratamientos implementados en los pacientes de acuerdo al tipo de IEI presentado.
5. Identificar la frecuencia de los IEI de acuerdo al género y lugar de origen.
6. Mostrar la presencia de familiares afectados con estas mismas enfermedades en nuestros pacientes con IE
7. Saber qué antecedentes familiares de importancia tuvieron los pacientes que se estudiaron.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal, que se realizó con la revisión de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de IEI de 0 a 17 años 11 meses de edad en el Hospital Infantil de Morelia dentro del período que comprendió de marzo del 2021 a noviembre del 2023.

1. UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes entre 0-17 años 11 meses de edad del Hospital Infantil de Morelia con diagnóstico de un Error innato de la inmunidad.

2. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluyeron 29 pacientes con diagnóstico de un Error Innato de la Inmunidad en el Hospital infantil de Morelia en el periodo comprendido de marzo 2021 a noviembre 2023, seleccionados a conveniencia.

3. DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE OBSERVACIÓN

Expedientes clínicos

4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes entre 0 y 17 años 11 meses de edad, con diagnóstico de un Error Innato de la Inmunidad en el Hospital infantil de Morelia en el periodo comprendido de marzo 2021 a noviembre 2023

5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con otras enfermedades del sistema inmunológico.
Inmunodeficiencias secundarias.

6. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Expediente clínico incompleto.

7. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

Variable	Definición	Tipo	Medición
Sexo	Características biológicas, anatómicas, fisiológicas y cromosómicas de la especie humana. Se suele diferenciar entre el sexo de mujer y hombre	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none">• Masculino• Femenino
Edad del paciente	Tiempo de vida del paciente	Cuantitativa discontinua	Edad en años y meses cumplidos.

Lugar de origen	Lugar en que ha nacido una persona	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Municipios de Michoacán • Otros Estados del país
Edad de diagnóstico	Tiempo de vida del paciente al momento del diagnóstico	Cuantitativa discontinua	<ul style="list-style-type: none"> • Edad en años y meses cumplidos al momento del diagnóstico
Método diagnóstico	Prueba que se usa para ayudar a diagnosticar una enfermedad o afección según los signos y síntomas que presenta una persona	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio genético • Criterios diagnósticos (bioquímicos y clínicos)
Error innato de la inmunidad diagnosticado	Error Innato de la inmunidad, son un grupo heterogéneo de trastornos genéticos con defectos en uno o más componentes del sistema inmune. Según la clasificación actual se clasifican en 10 tipos.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral 2. Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas asociadas 3. Enfermedades de desregulación inmune 4. Defectos congénitos del número de fagocitos, función o ambas 5. Predominantemente deficiencia de anticuerpos 6. Defectos de la inmunidad intrínseca e innata 7. Trastornos autoinflamatorios 8. Deficiencia del complemento 9. Fenocopias de inmunodeficiencias primarias 10. Falla de médula ósea

Antecedentes heredofamiliares asociados a IEI	Registro de las enfermedades y afecciones que se han dado en su familia asociadas a Errores Innatos de la inmunidad	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Atopia • Autoinflamación • Malignidad • Diagnóstico de IEI
Manifestaciones clínicas	Son la relación entre los signos y síntomas que se presentan en una determinada enfermedad.	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Atopia • Autoinflamación • Malignidad • Autoinmunidad • Infecciones • Falla de medro
Tratamiento	Medidas terapéuticas utilizadas en IEI	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunoglobulina • Trasplante de células madre • Antibioticoterapia • Otros
Mortalidad	Medida del número total de muertes por cualquier causa en un grupo específico de personas a lo largo de un periodo de tiempo determinado	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes finados • Pacientes vivos

8. SELECCIÓN DE LAS FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Se utilizó el acervo de expedientes clínicos del Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” correspondientes marzo 2021 a octubre 2023 de pacientes identificados con IEI mediante el registro de la consulta externa de Inmunología pediátrica.

9. PROCEDIMIENTOS A REALIZAR PARA EL PROCESAMIENTO DE DATOS

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de IEI en el Hospital Infantil de Morelia durante el período de tiempo determinado para nuestro estudio y se registraron las variables en una hoja de software Microsoft Excel versión 16.66.1. Por ser un estudio observacional, retrospectivo no es necesario realizar pruebas estadísticas.

10. ASPECTOS ÉTICOS

En los resultados se mantuvieron los datos personales de los pacientes estudiados, en confidencialidad y anonimato. Y al ser un estudio observacional y retrospectivo no se presenta ningún tipo de riesgo para los pacientes. Se cumple con lo establecido en el reglamento de Investigación de la Ley General de la Salud.

8. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

1. PROGRAMA DE TRABAJO

ACTIVIDAD	Noviembre 2022/ julio 2023	Agosto 2023	Septiembre 2023	Octubre 2023	Noviembre 2023	Diciembre 2023	Enero 2024	Febrero 2024	Mayo 2024
Diseño de protocolo	X								
Autorización	X								
Ejecución	X	X	X	X					
Análisis de resultados		X	X	X					
Informe de avance				X					
Informe final						X	x	x	
Examen de titulación									x

2. RECURSOS HUMANOS

Se realizó por parte de la tesista recolección de datos a partir de los expedientes clínicos encontrados en el archivo del Hospital Infantil de Morelia "Eva Sámano de López Mateos"

3. RECURSOS MATERIALES

Se utilizaron expedientes clínicos del archivo del Hospital Infantil de Morelia.

4. PRESUPUESTO

No se contó con apoyo económico para este trabajo.

5. PLAN DE DIFUSIÓN Y PUBLICACIÓN DE RESULTADOS

Este trabajo se presentará mediante memoria de tesis y presentación del trabajo en el Congreso Nacional Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia (CMICA) junio 2024.

9. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 29 pacientes, con diagnóstico de IEI durante el período de tiempo de marzo 2021 a noviembre 2023, los cuales se identificaron por medio de los registros de la consulta de Inmunología pediátrica. De los cuales el 62% masculinos (n=18) y 38% femeninos (n=11). (Figura 5).

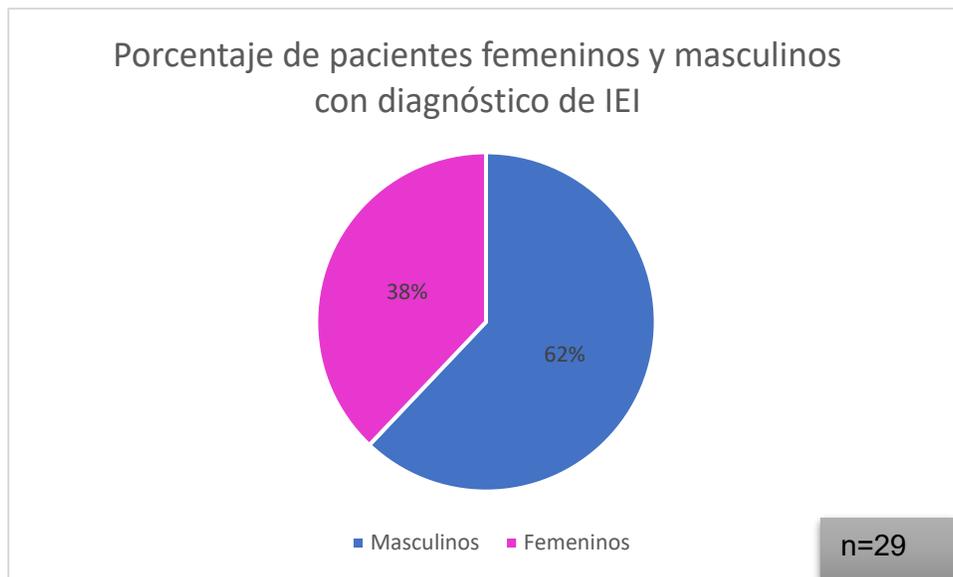


Figura 5: Prevalencia de los IEI en el Hospital Infantil de Morelia por sexo.

En cuanto al lugar de origen de los pacientes, el 37.9% (n=11) son originarios del Municipio de Morelia, seguido de Uruapan, Zamora y Tarímbaro de donde provienen el 6.8% (n=2) respectivamente, seguidos de La Piedad, Quiroga, Zitácuaro, Zinapécuaro, Arteaga, Jiquilpan, Pátzcuaro y Ciudad Hidalgo con 1 paciente cada municipio (3.4%) y 4 pacientes externos al estado de Michoacán, 2 del estado de Guerrero y 2 del estado de Guanajuato; los cuales se atienden dentro de nuestro hospital por cuestiones socioeconómicas de los pacientes. (Figura 6).

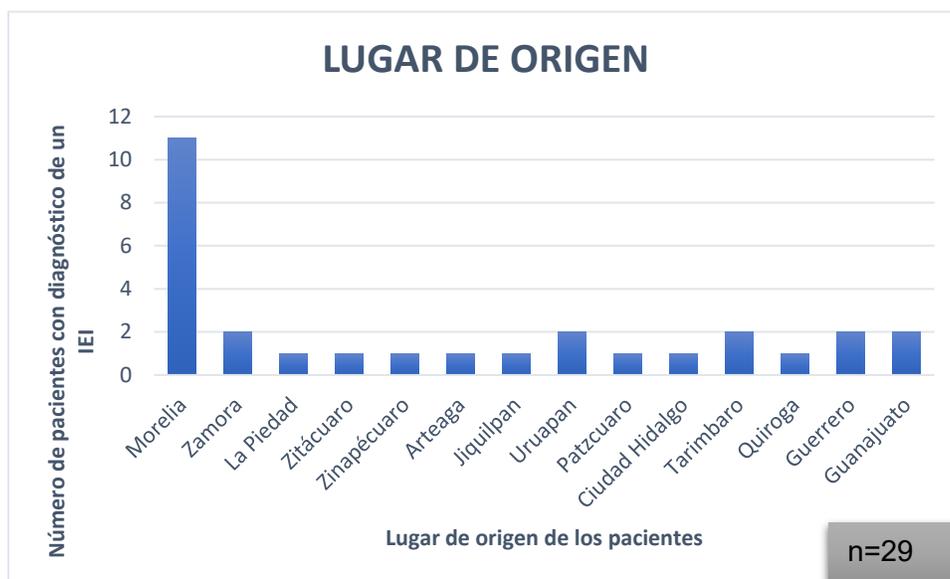


Figura 6: Lugar de Origen de los pacientes con diagnóstico de IEI del Hospital Infantil de Morelia.

La edad en la que se realizó el diagnóstico en su mayoría fue dentro de los 2 a los 5 años 31% (n=9), seguido de los 0 a los 6 meses de edad, con 27.5% (n=8), de los 7 meses al año de edad se realizó el diagnóstico del 20.6% (n=6) y de 6 a 10 años se identificó el 10.3% (n=3); de los 10 años hasta los 17 años se identificó el 10.3% de los pacientes (n=3) (Figura 7).

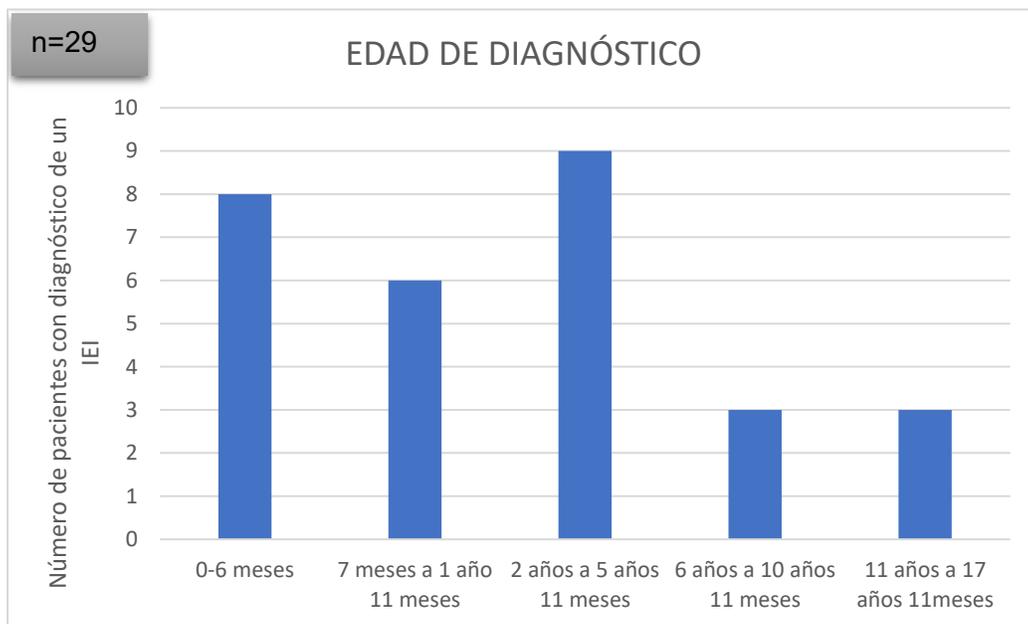


Figura 7: Edad a la que se realizó el diagnóstico de IEI de los pacientes del Hospital Infantil de Morelia.

Dentro de los antecedentes heredofamiliares de importancia que encontramos para nuestros pacientes, se reporta 24% (n=7) tenían consanguinidad y 29% (n=8) endogamia. (Figura 8 y 9).

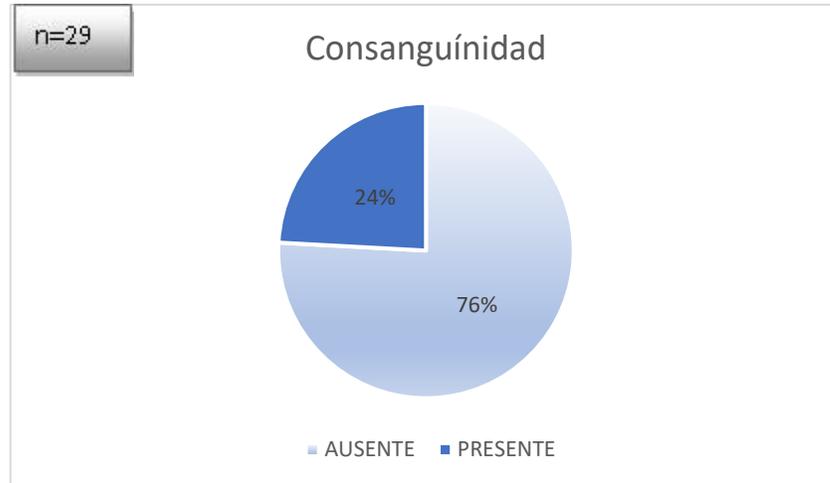


Figura 8: Reporte de consanguinidad.

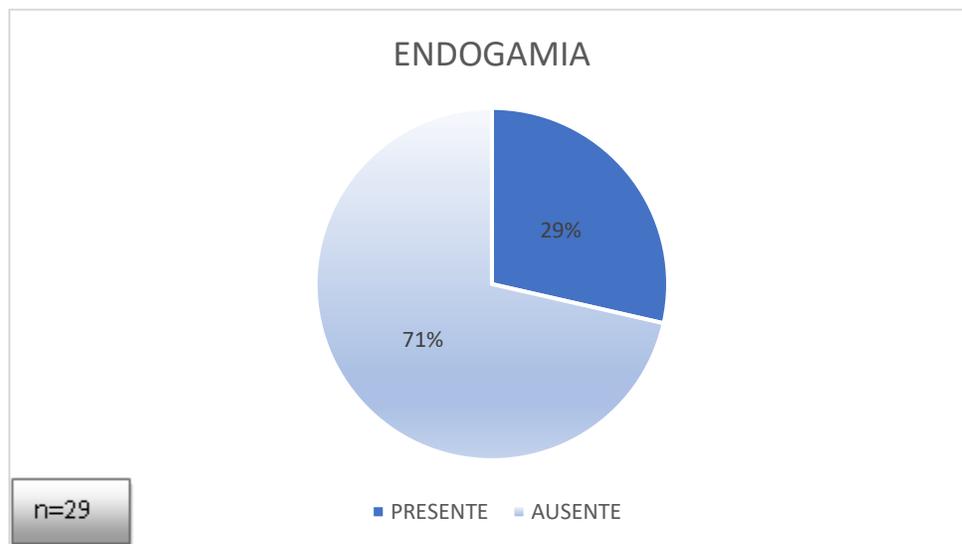


Figura 9: Reporte de endogamia.

Otros antecedentes heredofamiliares de importancia fueron familiares afectados con diagnóstico de IEI, así como antecedentes familiares de malignidad y atopia. De éstos, el 58.6% (n=17) de los pacientes tenían algún familiar afectado: hermanos afectados en el 31% (n=9), tíos 24.1% (n=7), primos con un 13.7% (n=4), padres 10.3% (n=3) y abuelos 10.3% (n=3). (Figura 10 tabla 8).

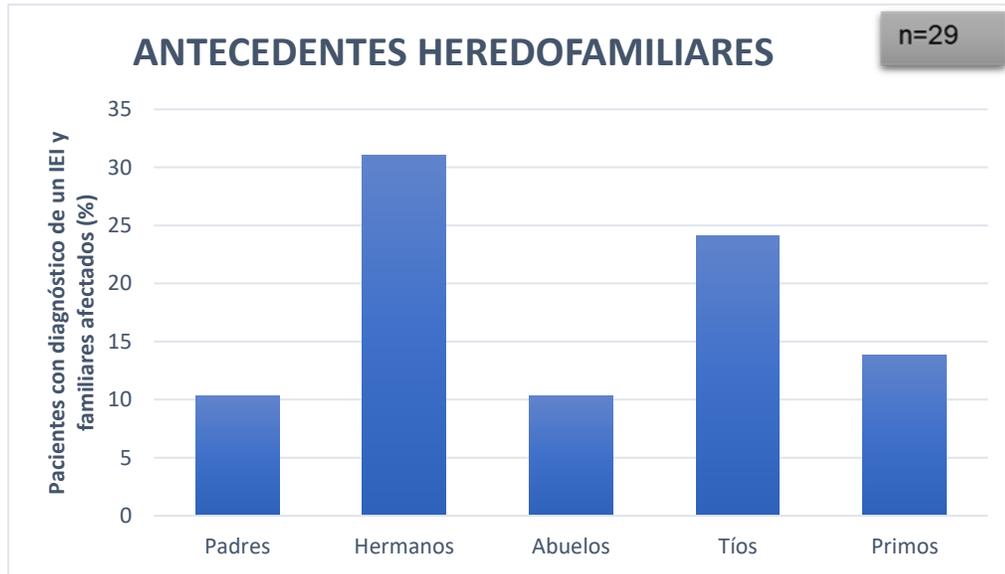


Figura 10: Pacientes con IEI y antecedentes familiares positivos para malignidad, autoinflamación, atopia o diagnóstico de un IEI.

	NÚMERO DE PACIENTES CON FAMILIARES AFECTADOS
ERRR INNATO DE LA INMUNIDAD	8
MALIGNIDAD	6
ATOPIA	4

Tabla 8 Pacientes con antecedentes heredofamiliares de IEI, malignidad y atopia.

Dentro de las manifestaciones clínicas, las infecciones (respiratorias, gastrointestinales y de tejidos blandos) se presentaron en todos los pacientes. De este grupo, las más frecuentes fueron las infecciones respiratorias representando el 89.6% (n=26) seguidas de las infecciones gastrointestinales en el 62% (n=18) y las infecciones de tejidos blandos con un 20.6% (n=6).

La falla de medro la presentó más de la mitad de nuestros pacientes, 65.5% (n=19).

El 44.8% presentaron algún tipo de alergia, cuya enfermedad predominante fue asma alérgica en el 20.6% (n=6) de los casos, en segundo lugar, la conjuntivitis alérgica con 19.2% (n=5), alergias alimentarias y rinitis alérgica con 15.3% (n=4) cada una y por último dermatitis atópica con 6.8%(n=2).

En cuanto a la presencia de autoinmunidad, el 13.7% (n=4) de los pacientes la presentaron, dentro de la que encontramos púrpura trombocitopénica autoinmune primaria con 6.8% (n=2), lupus de eritematoso sistémica y tiroiditis con 3.4% (n=1) respectivamente.

Por último, la malignidad se presentó en un paciente, síndrome mieloproliferativo, que corresponde al 10.3%. (Figura 11, Tabla 8).

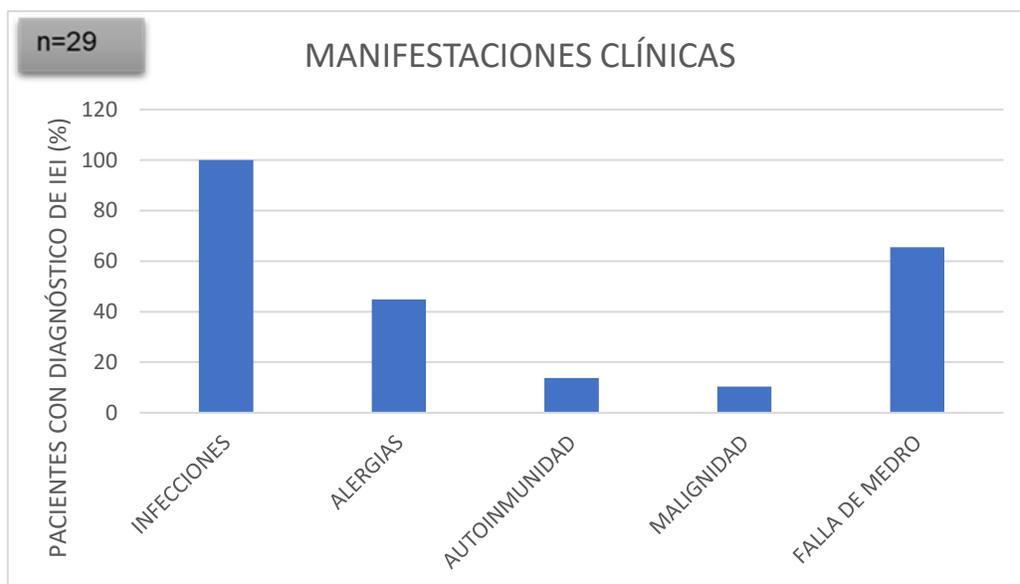


Figura 11: Manifestaciones clínicas presentadas en pacientes con diagnóstico de IEI.

Los IEI reportados fueron en su mayoría defectos de anticuerpos con un 31%(n=9) seguidas de Inmunodeficiencias combinadas menos profundas con asociación a características sindrómicas con un 27.5% (n=8) y de defectos congénitos del número y función de fagocitos en el 24.1% (n=7), Inmunodeficiencias que afectan inmunidad celular y humoral 10.3% (n=3), fenocopias de errores innatos de inmunidad 3.4% (n=1) y enfermedades de desregulación inmune 3.4% (n=1) (Figura 12).

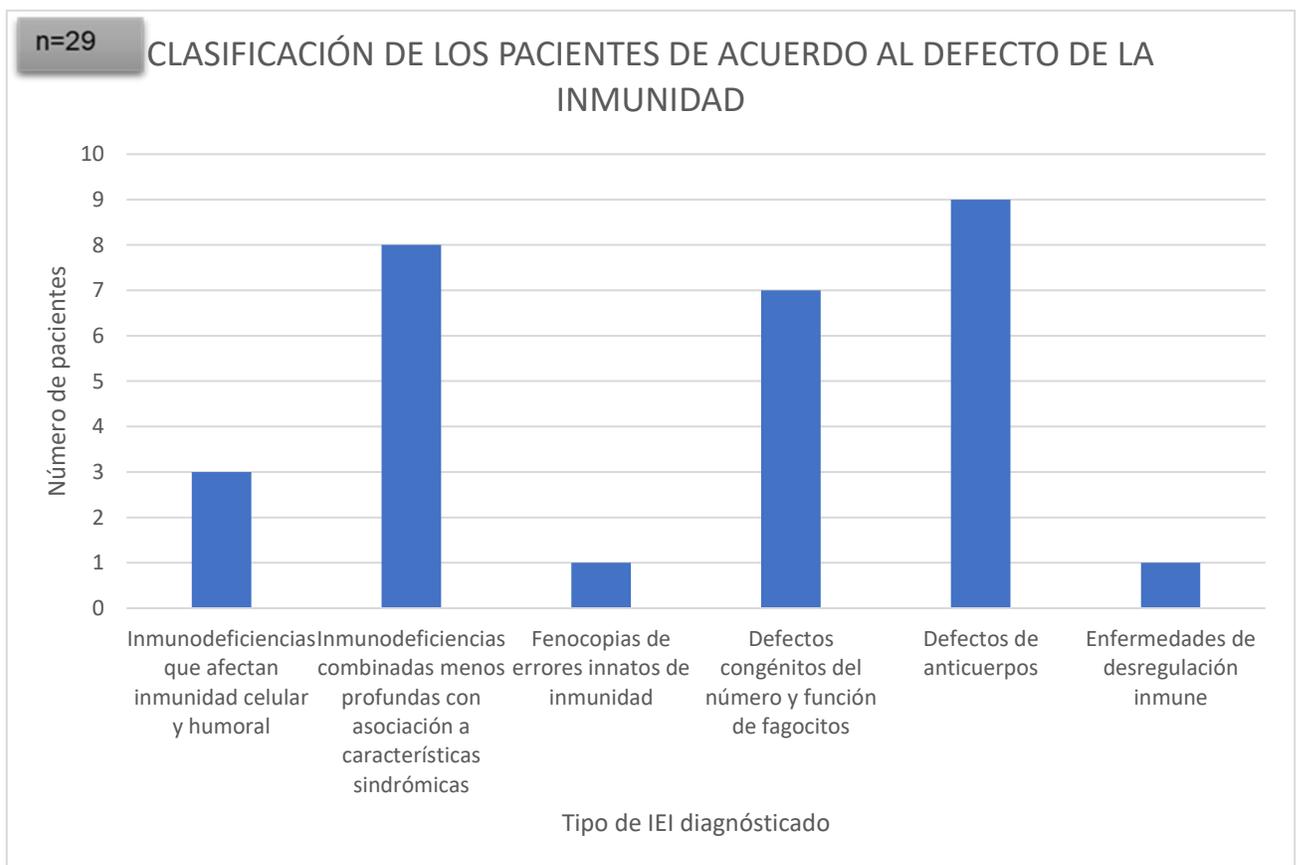


Figura 12: Clasificación de acuerdo al defecto de la inmunidad presentado en los pacientes con diagnóstico de IEI.

De manera específica los IEI más frecuentes encontrados fueron los Defectos de anticuerpos con manifestaciones graves y asociación a otros defectos de anticuerpos específicos con un 27.5% (n=8), seguido de fibrosis quística 17.2% (n=5). (Tabla 8).

TIPO DE ERROR INNATO DE LA INMUNIDAD PRESENTADO EN CADA PACIENTE		
ERROR INNATO DE LA INMUNIDAD	TIPO DE ERROR INNATO DE LA INMUNIDAD	NÚMERO DE PACIENTES
Inmunodeficiencias que afectan inmunidad celular y humoral	Inmunodeficiencia combinada grave, defecto en JAK3	1
	Síndrome de Hiper IgM	2
Inmunodeficiencias combinadas menos profundas con asociación a características sindrómicas	Sx. De Wiskott-Aldrich (alteración en gen WAS c.134C>T (p. Thr45Met)	2
	Síndrome Hiper IgE	2
	Síndrome DiGeorge	1
	Agammaglobulinemia ligada al X	1
	Defecto de ARPC1B	1
	Sx. De Denys Drash	1
Defectos congénitos del número y función de fagocitos	Fibrosis quística	5
	Enfermedad granulomatosa crónica	2
Fenocopias de errores innatos de inmunidad	Candidiasis mucocutánea crónica	1
Defectos de anticuerpos	Defecto subclases IgG	8
	Defecto anticuerpos contra polisacáridos + deficiencia IgG4	1
Enfermedades de disregulación inmune	Linfocitosis hemofagocítica familiar	1

Tabla 9: IEI específico presentado en cada paciente

Los métodos de diagnóstico fueron principalmente basados en las características clínicas y bioquímicas características de cada IEI, establecidos en los criterios diagnósticos de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias, en un 55% (n=16) y un 45% (n= 13) cuenta con un diagnóstico genético. (Figura 13).

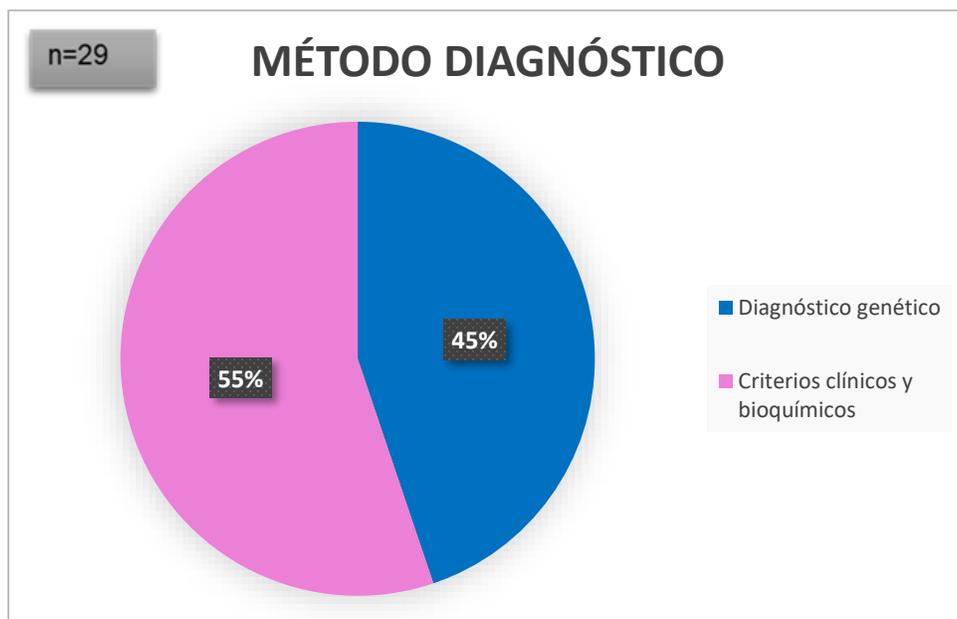


Figura 13: Método diagnóstico implementado para los pacientes con IEI

En cuanto al tratamiento que llevaron los pacientes, este depende del tipo de IEI que se presente. El 62% (n=18) requirieron tratamiento antibiótico, incluyendo el tratamiento profiláctico, de estos 18 pacientes el 100% recibió el tratamiento antibiótico requerido. El 27% (n=9), requirió tratamiento antifúngico profiláctico, de estos 9 pacientes todos recibieron dicho tratamiento. El 65% (n=19) del total de nuestros pacientes requirió tratamiento con Inmunoglobulina de los cuales, todos recibieron el tratamiento con inmunoglobulina. (Tabla 10) Respecto al tratamiento con trasplante de células madre, este fue requerido en el 79% (n=23), sin embargo, solo el 21% (n=6) ha sido referido a tercer nivel para iniciar protocolo de trasplante de células madre hematopoyéticas. (Figura 14).

TRATAMIENTOS IMPLEMENTADOS			
Inmunodeficiencias que afectan inmunidad celular y humoral	Inmunodeficiencia combinada grave, defecto en JAK3	1	Inmunoglobulina Antibióticos profilácticos
	Síndrome de Hiper IgM.	2	Antibióticos y antifúngicos profilácticos Protocolo de trasplante
Inmunodeficiencias combinadas menos profundas con asociación a características sindrómicas	Sx. De Wiskott-Aldrich (alteración en gen WAS c.134C>T (p. Thr45Met)	2	Inmunoglobulina Protocolo de trasplante Transfusiones
	Síndrome Hiper IgE	2	Antibióticos y antifúngicos profilácticos
	Síndrome Di George	1	Inmunoglobulina Antibióticos profilácticos
	Agammaglobulinemia ligada al X	1	Inmunoglobulina
	Defecto de ARPC1B	1	Inmunoglobulina Antibióticos profilácticos Protocolo de trasplante
	Sx. De Denys Drash	1	Inmunoglobulina Antibióticos profilácticos Esteroides
Defectos congénitos del número y función de fagocitos	Fibrosis quística	5	Enzimas pancreáticas
	Enfermedad granulomatosa crónica	2	Antibióticos y antifúngicos profilácticos Protocolo de trasplante
Fenocopias de errores innatos de inmunidad	Candidiasis mucocutánea crónica	1	Antifúngicos profilácticos
Defectos de anticuerpos	Defecto subclases IgG	8	Inmunoglobulina
	Defecto anticuerpos contra polisacáridos + deficiencia IgG4	1	Inmunoglobulina
Enfermedades de desregulación inmune	Linfocitosis hemofagocítica familiar	1	Inmunoglobulina Antibióticos profilácticos

Tabla 10: Tratamiento implementado según el tipo de IEI.

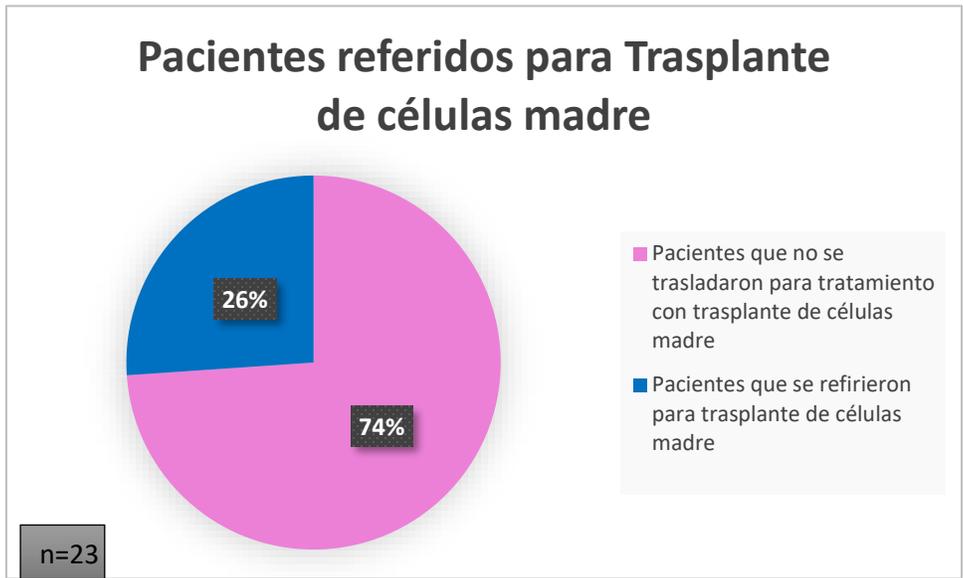


Figura 14: Pacientes que referidos para trasplante de células madre hematopoyéticas, si así lo requerían.

La mortalidad que se presentó en nuestros pacientes fue de 21% (n=6) (Figura 15).

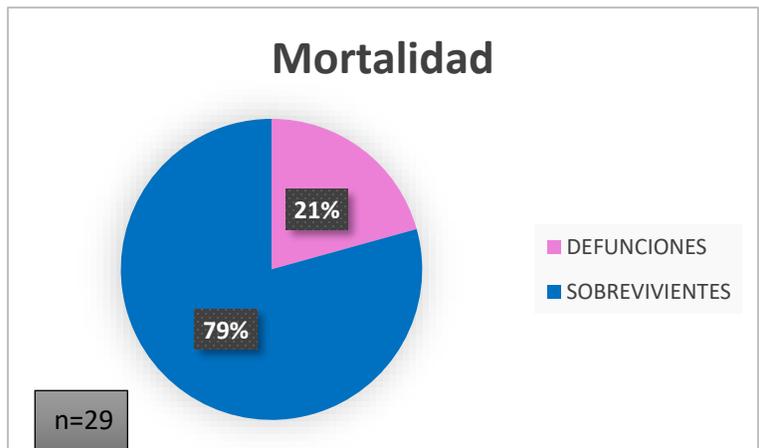


Figura 15: Mortalidad presentada en pacientes con ICI en el Hospital Infantil de Morelia.

Dentro de las causas de defunción en su mayoría fueron asociadas a infecciones, que desencadenaron sepsis, falla orgánica múltiple o por neumonías graves o por infecciones presentadas como complicación a un trasplante de células madre. (Tabla 9).

PACIENTE	GÉNERO	EDAD DE DIAGNÓSTICO	EDAD DEFUNCIÓN	EII	TRATAMIENTO	CAUSA DE LA DEFUNCIÓN
1	Femenino	5 meses	6 meses	Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral	Inmunoglobulina + antibiótico	Mal pronóstico
2	Femenino	2 meses	2 meses	Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas	Inmunoglobulina + antibiótico	Mal pronóstico
3	Femenino	12 meses	12 meses	Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas	Inmunoglobulina + antibiótico + esteroide	Complicaciones postrasplantes
4	Masculino	4 meses	9 meses	Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas	Inmunoglobulina + antibiótico	Falla orgánica múltiple
5	Masculino	1 año	4 años	Defectos congénitos del número y función de fagocitos	Enzimas pancreáticas	Neumonía
6	Masculino	7 meses	44 meses	Defectos congénitos del número y función de fagocitos	Enzimas pancreáticas	Neumonía

Tabla 11: Causas de defunciones en pacientes con IEI en el Hospital Infantil de Morelia

De manera específica los pacientes con diagnóstico de una Inmunodeficiencia que afecta la inmunidad celular y humoral presentaron una tasa de letalidad del 33% (n=1), los pacientes con diagnóstico de una inmunodeficiencia asociada a características sindrómicas del 37% (n=2) y con diagnóstico de defectos congénitos del número y de la función de fagocitos una del 29% (n=2). (Figura 16).

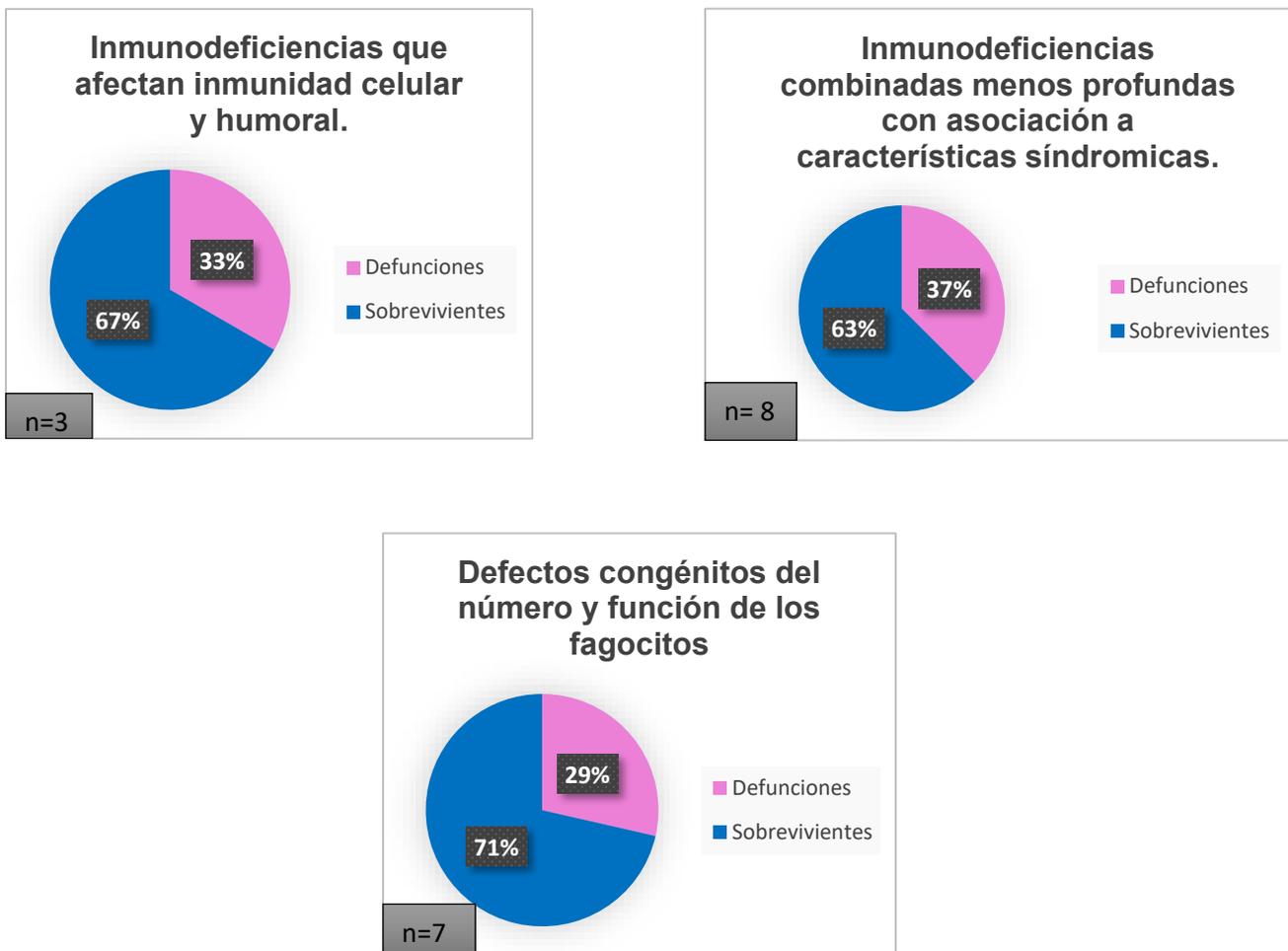


Figura 16: Tasa de letalidad presentada en cada tipo de IEI en los pacientes del Hospital Infantil de Morelia.

El resto de los pacientes que tuvieron diagnóstico de Defecto de anticuerpos (9 pacientes), Fenocopias de errores innatos de la inmunidad (1 paciente) y Enfermedades de disregulación inmune (1 paciente); dentro de estos tipos de IEI no se presentó ninguna defunción.

10. DISCUSIÓN

Los Errores Innatos de la Inmunidad (IEI) son un grupo de trastornos genéticos del sistema inmune, en cualquiera de sus componentes. ⁽¹⁾

El cuadro clínico de estos pacientes puede ser muy amplio, desde susceptibilidad a desarrollar infecciones, enfermedades alérgicas, autoinmunidad, autoinflamación y cáncer desde edades tempranas, los cuales disminuyeron su calidad de vida con un aumento de la morbimortalidad ⁽²⁾.

La prevalencia de los IEI varía en términos de tipo de trastorno, edad, sexo y ubicación geográfica ⁽³¹⁾.

En nuestro estudio encontramos que la frecuencia de los IEI si se incrementó en nuestro hospital, identificándose 29 pacientes con diagnóstico de IEI de marzo del 2021 a noviembre del 2023- En estudios previos se tenían reportados solamente 12 pacientes hasta el 2012- En un estudio realizado en el año 2016, en el cual se tuvo registro de los IEI por dos décadas, cabe destacar que el total de estos pacientes fueron diagnosticados por el INP (Instituto Nacional de Pediatría), instituto con el que actualmente se continua en acuerdo para ayudar a realizar los estudios necesarios para llegar al diagnóstico de IEI de los pacientes de nuestro hospital, además de ser el centro de referencia para la realización de trasplantes de células madre hematopoyéticas. Este incremento coincide también en lo reportado a nivel mundial, ya que en la última década se ha reportado un notorio incremento de IEI, esto asociado a la concientización y mayor conocimiento de las características sobre estas enfermedades. La ESID (Sociedad Europea de Inmunodeficiencias) tienen documentados más de 25,000 pacientes diagnosticados con errores innatos de la inmunidad hasta el año 2019. ⁽³²⁾. Mientras que, en América Latina se tienen registrados 9724 pacientes hasta noviembre del 2023, donde México es el segundo país con mayor número de casos reportados ⁽⁶⁾. En nuestra población también existen factores sociales que intervienen en el incremento de la prevalencia de los IEI, ya que la endogamia y consanguinidad suelen ser muy comunes en la periferia de Morelia y los demás municipios pertenecientes a Michoacán. En América Latina, en base a lo reportado en LASID ⁽⁶⁾, el IEI con mayor número de casos reportados son la Deficiencia selectiva de IgA con 1655, seguida de Inmunodeficiencia variable común sin defecto genético especificado (IDCV) con 1173 pacientes y Deficiencia de anticuerpos específicos con niveles normales de inmunoglobulinas y células B normales con 619 pacientes reportados. En nuestro estudio los IEI con mayor número de casos fueron los Defectos de anticuerpos; Deficiencia de subclases de IgG asociadas a defectos de anticuerpos específicos como Deficiencia selectiva de IgA, con 9 pacientes en nuestro hospital; en seguida, los defectos congénitos del número y función de fagocitos e Inmunodeficiencias combinadas menos profundas con asociación a características sindrómicas, con 8 pacientes respectivamente. De manera específica los defectos más comunes fueron la deficiencia de anticuerpos y la fibrosis quística, esta última fue más común de lo que se reporta en otros países de América Latina, ya que en LASID se encuentran

registrados solo 14 pacientes con diagnóstico de fibrosis quística, los cuales no entran en los IEI más comunes.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, nuestros resultados concuerdan con los reportados en otros países y asociaciones⁽³⁾, las manifestaciones clínicas más comunes son las infecciones, pues se presentaron en el 100% de nuestros pacientes; en caso específico las infecciones respiratorias, también encontramos que las alergias son una manifestación muy frecuente; otro dato clínico encontrado en el 65.5% fue la falla de medro, esto probablemente por las condiciones generales de nuestra población, o como consecuencia de otras manifestaciones clínicas que encontramos en los IEI (infecciones, alergias, autoinmunidad, malignidad).

La edad de diagnóstico en nuestro estudio fue en su mayoría antes de los 5 años de edad y concuerda con lo reportado en la literatura sobre el inicio de las manifestaciones clínicas durante los primeros 6 años de vida, con grandes variedades según el tipo específico de IEI y que aún pasan desapercibidas hasta la adolescencia. A pesar de que se ha logrado una mayor identificación a edades tempranas, aún existe retraso en el diagnóstico en nuestro hospital, tanto por desconocimiento del personal médico de primera línea, como por factores sociales, como lo son el poco acceso a atención médica de primer y segundo nivel y el abandono del seguimiento en consulta, aún en fase de diagnóstico, además del poco asesoramiento genético que se tiene en nuestra población, ya que a pesar de que en el 58.6% de los pacientes se encontró antecedentes familiares asociados o de IEI, no recibían asesoramiento genético. Durante el último año, se logró que gran parte de nuestros pacientes continúen con asesoramiento genético, lo que ayudará a una prevención secundaria.

Respecto a los métodos diagnósticos, en nuestro hospital es difícil contar con un diagnóstico genético por los costos implicados para las familias, y que la mayoría de nuestros pacientes tienen un nivel socioeconómico bajo, sin embargo, en el 45% de nuestros pacientes se logró tener acceso para realizarlo, gracias al enlace con institutos de tercer nivel como el Instituto Nacional de Pediatría que en su Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias (UIID) lograron realizar los estudios de forma gratuita.

En los últimos años se ha logrado un avance impresionante en las opciones terapéuticas para este tipo de enfermedades, actualmente se encuentran ya incluso en investigación opciones de terapia génica, que pudieran significar un tratamiento definitivo. Sin embargo, aún se encuentran en fase de experimentación⁽⁵¹⁾. Si bien por el momento el tratamiento considerado como definitivo en algunos defectos genéticos es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, muy pocos de nuestros pacientes (20.6%) logran acceder a este, debido a que no se realiza en nuestras instalaciones y su referencia a tercer nivel suele costearse por los familiares, y que en muchos casos las condiciones del paciente no son las mejores para realizar la referencia. Por lo tanto, en nuestro medio, el pilar de tratamiento es la administración de gammaglobulina, lo que coincide con lo reportado a nivel

mundial, ya que, a pesar de no ser un tratamiento definitivo, sí es un tratamiento que mejora las condiciones generales de los pacientes, pues logra disminuir su susceptibilidad a infecciones, incluso funciona como tratamiento previo para posteriormente realizar un trasplante de células madre.

La mortalidad reportada en nuestro estudio fue del 21%, todas asociadas a infecciones, ya sea posterior a trasplante o como complicación, algo a descartar es que en el 50% fue durante el primer mes desde el diagnóstico. Si bien el pronóstico es diferente en cada tipo de IEI, unos con mejor esperanza de vida, como el caso de la deficiencia de anticuerpos, incluso dentro de nuestro estudio, fue el tipo de IEI más común y no presentó ningún fallecimiento durante el período en el que se realizó nuestra investigación. Esto depende no solo de la historia natural de la enfermedad, sino también de condiciones principalmente sociales de cada población y sobre todo a la disponibilidad del tratamiento adecuado, ya que, en el caso particular de estos pacientes, sí se cuenta con la posibilidad de administración de inmunoglobulina en nuestro hospital.

Una vez analizado el conjunto de nuestros resultados, se evidencia que, al igual que en el resto del mundo, existe un incremento importante en la identificación de los pacientes con IEI en nuestro hospital, lo que coincide en su mayoría con las características clínicas y epidemiológicas con lo reportado en otros países. Motivo por el que cobra importancia el conocimiento sobre estas enfermedades, ya que entre mas oportuna sea su identificación, se contribuye de manera importante a mejorar la esperanza y la calidad de vida de los pacientes.

11. CONCLUSIONES

En nuestro trabajo se identificaron 29 pacientes con diagnóstico de IEI durante el período de tiempo de marzo 2021 a noviembre 2023, lo que demuestra el incremento de pacientes con este diagnóstico, ya que el último registro que se tenía hasta el 2012 era de 12 pacientes. También se describieron las características clínicas y epidemiológicas principales de estos pacientes y se encontró que la edad de diagnóstico es en su mayoría antes de los 5 años, de los cuales, el 45% de los pacientes tuvieron un defecto genético identificado, dentro del cuadro clínico la manifestación más común son las infecciones, principalmente infecciones respiratorias, sin embargo, también se encontró a las alergias como una manifestación clínica frecuente.

Con nuestro trabajo podemos concluir que el incremento en la frecuencia de IEI en nuestro hospital podemos asociarlo, al igual que en el resto del mundo, al mejor conocimiento e identificación de este grupo de enfermedades además de los avances tecnológicos.

Este trabajo se centra en mostrar la importancia de identificación de los pacientes sospechosos de estas enfermedades y la necesidad de los estudios iniciales inmunológicos que requieren, por ejemplo, medición de anticuerpos séricos, complemento sérico y estudios específicos de células, entre otros, para apoyar nuestra orientación diagnóstica, ya que sabemos que no requerimos un estudio genético para determinar que ciertos pacientes tienen un defecto combinado grave o una deficiencia que pueda ser candidato a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas urgente.

Aún se tiene mucho trabajo por delante y tenemos estas áreas de oportunidad que se pueden implementar en nuestro hospital que, sin tener acceso a un estudio genético, son la base para identificar una posible causa genética y no retrasar el tratamiento.

12. RECOMENDACIONES

Es necesario, mejorar el acceso a los métodos diagnósticos para llegar a un diagnóstico oportuno de los IEI.

Continuar con el asesoramiento genético a los familiares.

Seguir con la educación médica continua sobre la gran variedad de manifestaciones clínicas que se pueden llegar a presentar en estos pacientes, para identificarlos oportunamente.

Aún es necesario el continuar con esta línea de investigación en nuestro hospital, para identificar puntos a mejorar, tanto en el ámbito médico como institucional. Sugerimos estudios en base a genes identificados en nuestros pacientes, microorganismos más asociados a las infecciones y su sensibilidad a antibióticos, si el tener algún tipo de alergia es el preámbulo del desarrollo de una inmunodeficiencia, de esta manera podremos mejorar el pronóstico de nuestros pacientes.

13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mix E, Goertsches R, Zett UK. Immunoglobulins--basic considerations. *J Neurol.* 2006 Sep;253 Suppl 5: V9-17. doi: 10.1007/s00415-006-5002-2. Erratum in: *J Neurol.* 2008 Feb;255(2):308.
2. Francisco Alberto Contreras Verduzco, Adriana Morales Vázquez, Edgar Alejandro Medina Torres, Sara Elva Espinosa Padilla. Diagnóstico oportuno de la inmunodeficiencia combinada grave (SCID) a través del tamiz neonatal. *Alergia, Asma e Inmunología.* 2014; 23(2): 48-56.
3. Lugo Reyes SO, Ramirez-Vazquez G, Cruz Hernández A, Medina-Torres EA, Ramírez-López AB, España-Cabrera C, Hernández-López CA, Yamazaki-Nakashimada MA, Espinosa-Rosales FJ, Espinosa-Padilla SE, Murata C. Clinical Features, Non-Infectious Manifestations and Survival Analysis of 161 Children with Primary Immunodeficiency in México: A Single Center Experience Over two Decades. *J Clin Immunol.* 2016 Jan;36(1):56-65. doi: 10.1007/s10875-015-0226-5.
4. Quinn J, Modell V, Orange JS, Modell F. Growth in diagnosis and treatment of primary immunodeficiency with in the global Jeffrey Modell Centers Network. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022 Mar 4;18(1):19. doi: 10.1186/s13223-022-00662-6.
5. Vasaghi-Shanjani M, Smith KL, Sara RJ, Modi BP, Branch A, Sharma M, Lu HY, James EL, Hildebrand KJ, Biggs CM, Turvey SE. Inborn errors of immunity manifesting as atopic disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Nov; 148(5): 1130-1139. Doi: 10.1016/j.jaci.2021.08.008.
6. LASID (Sociedad Latinoamericana de inmunodeficiencias). <https://lasid.org/>.
7. M. L García Cruz, R Camacho, J. A Ortega-Martell, R Berron-Pérez, F Espinosa-Rosales, V Hernández-Bautista, A Rojas-Garrido. Registro de inmunodeficiencias primarias en pacientes mexicanos en una institución de tercer nivel: experiencia de 30 años. *Alergia, Asma e Inmunología.* 2002; 11 (2): 48-66.
8. Thomas A. Fleischer, William T. Shearer, Harry W. Schroeder, Jr., Anthony J. Frew, Cornelia M. Weyand. *Inmunología clínica, principios y práctica.* 5^o edición. España: Elsevier; 2019.
9. Lay Salazar Torres, Dalton Ávila Gamboa. *Inmunología perinatal.* FEMINA. Julio-agosto 2014; 42 (4): 185-192.
10. Rojas M, Rodríguez Á. Anexos embrionarios. *Int. J. Med. Surg. Sci.* 2014, 1(4):301-309.
11. Chen D, Luo Y, Cheng G. Single cell and immunity: Better understanding immune cell heterogeneities with single cell sequencing. *Clin Transl Med.* 2023 Jan;13(1): e1159. doi: 10.1002/ctm2.1159.
12. Sans Sabrafen, J, Raebel, C Besses and Corrons, J. L. Vives. *Hematología Clínica.* Cuarta Edición. España. Elsevier. 2001.

13. Jenni Punt, Sharon A. Stranford, Patricia P. Jones, Judith A. Owen. KUBY. Inmunología. 8° edición. Ciudad de México: McGRAW HILL/INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.; 2020.
14. Abul K. Abbas. Inmunología celular y molecular. 6° edición. España: ELSEVIER; 2008.
15. Dreyfuss, J. L., & Oliveira, J. S. (2008). Extracellular matrix in hematopoiesis and hematologic malignancies. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 30, 398-405.
16. Firestein, G. S., Budd, R. C., Gabriel, S. E., McInnes, I. B., & O'Dell, J. R. Kelley y Firestein. Tratado de reumatología. 11th edición. Barcelona: Elsevier Health Sciences. 2018.
17. Rothschild-Rodriguez D, Causer AJ, Brown FF, Collier-Bain HD, Moore S, Murray J, Turner JE, Campbell JP. The effects of exercise on complement system proteins in humans: a systematic scoping review. *Exerc Immunol Rev*. 2022; 28:1-35.
18. Pouw RB, Ricklin D. Tipping the balance: intricate roles of the complement system in disease and therapy. *Semin Immunopathol*. 2021 Dec;43(6):757-771. doi: 10.1007/s00281-021-00892-7. Epub 2021 Oct 26. PMID: 34698894; PMCID: PMC8547127.
19. Holling TM, Schooten E, van Den Elsen PJ. Function and regulation of MHC class II molecules in T-lymphocytes: of mice and men. *Hum Immunol*. 2004 Apr;65(4):282-90. doi: 10.1016/j.humimm.2004.01.005
20. Piertney SB, Oliver MK. The evolutionary ecology of the major histocompatibility complex. *Heredity (Edinb)*. 2006 Jan;96(1):7-21. doi: 10.1038/sj.hdy.6800724.
21. Jhunjhunwala S, Hammer C, Delamarre L. Antigen presentation in cancer: insights into tumour immunogenicity and immune evasion. *Nat Rev Cancer*. 2021 May;21(5):298-312. doi: 10.1038/s41568-021-00339-z.
22. Uribe-Querol E, Rosales C. Phagocytosis: Our Current Understanding of a Universal Biological Process. *Front Immunol*. 2020 Jun 2; 11:1066. doi: 10.3389/fimmu.2020.01066
23. Kameritsch P, Renkawitz J. Principles of Leukocyte Migration Strategies. *Trends Cell Biol*. 2020 Oct;30(10):818-832. doi: 10.1016/j.tcb.2020.06.007.
24. Kelley SM, Ravichandran KS. Putting the brakes on phagocytosis: "don't-eat-me" signaling in physiology and disease. *EMBO Rep*. 2021 Jun 4;22(6):e52564. doi: 10.15252/embr.202152564.
25. Netea MG, van der Meer JW. Trained Immunity: An Ancient Way of Remembering. *Cell Host Microbe*. 2017 Mar 8;21(3):297-300. doi: 10.1016/j.chom.2017.02.003.
26. Beutler B. Innate immunity: an overview. *Mol Immunol*. 2004 Feb; 40(12):845-59. doi: 10.1016/j.molimm.2003.10.005
27. Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb;125(2 Suppl 2): S33-40. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.017.
28. Markina YV, Gerasimova EV, Markin AM, Glanz VY, Wu WK, Sobenin IA, Orekhov AN. Sialylated Immunoglobulins for the Treatment of Immuno-Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 31;21(15):5472. doi: 10.3390/ijms21155472.

29. Sun Y, Huang T, Hammarström L, Zhao Y. The Immunoglobulins: New Insights, Implications, and Applications. *Annu Rev Anim Biosci.* 2020 Feb 15; 8:145-169. doi: 10.1146/annurev-animal-021419-083720.
30. Mix E, Goertsches R, Zett UK. Immunoglobulins--basic considerations. *J Neurol.* 2006 Sep;253 Suppl 5: V9-17. doi: 10.1007/s00415-006-5002-2. Erratum in: *J Neurol.* 2008 Feb;255(2):308.
31. M. L García Cruz, R Camacho, J. A Ortega-Martell, R Berron-Pérez, F Espinosa-Rosales, V Hernández-Bautista, A Rojas-Garrido. Registro de inmunodeficiencias primarias en pacientes mexicanos en una institución de tercer nivel: experiencia de 30 años. *Alergia, Asma e Inmunología.* 2002; 11 (2): 48-66.
32. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, Scheible R, Rusch S, Gasteiger LM, Grimbacher B, Mahlaoui N, Ehl S; ESID Registry Working Party and collaborators. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Jul-Aug;7(6):1763-1770. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.004.
33. Thalhammer J, Kindle G, Nieters A, Rusch S, Seppänen MRJ, Fischer A, Grimbacher B, Edgar D, Buckland M, Mahlaoui N, Ehl S; European Society for Immunodeficiencies Registry Working Party. Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Nov;148(5):1332-1341.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2021.04.015.
34. Bardou MLD, Pontarolli D, Grumach AS. Otitis Media and Inborn Errors of Immunity. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020 Jul 11;20(10):59. doi: 10.1007/s11882-020-00957-x.
35. Vaseghi-Shanjani M, Smith KL, Sara RJ, Modi BP, Branch A, Sharma M, Lu HY, James EL, Hildebrand KJ, Biggs CM, Turvey SE. Inborn errors of immunity manifesting as atopic disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 nov;148(5):1130-1139. doi: 10.1016/j.jaci.2021.08.008
36. Costa-Carvalho B, González-Serrano M, Espinosa-Padilla S, Segundo G. Latin American challenges with the diagnosis and treatment of primary immunodeficiency diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017 May;13(5):483-489. doi: 10.1080/1744666X.2017.1255143.
37. Asenjo Leitón Juliana, Ivankovich Escoto Gabriela. Análisis y Diagnóstico de las Manifestaciones Pulmonares de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños.
38. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Oksenhendler E, Picard C, Puel A, Puck J, Seppänen MRJ, Somech R, Su HC, Sullivan KE, Torgerson TR, Meyts I. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022 Oct;42(7):1473-1507. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3

39. Costa-Carvalho B, González-Serrano M, Espinosa-Padilla S, Segundo G. Latin American challenges with the diagnosis and treatment of primary immunodeficiency diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 May;13(5):483-489. doi: 10.1080/1744666X.2017.1255143.
40. Fabio Candottia, Jean-Pierre de Villartayb, Despina Moshousc, Anna Villae and Luigi D, Notarangelo. Severe combined immune deficiency. Kathleen E. Sullivan and E. Richard Stiehm. *Stiehm's Immune Deficiencies: Inborn Errors in Immunity*. Second Edition. Elsevier; 2020: 153-163. <https://doi.org/10.1016/C2018-0-01272-4>.
41. Ming JE, Stiehm ER, Graham JM Jr. Syndromic immunodeficiencies: genetic syndromes associated with immune abnormalities. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2003 Dec;40(6):587-642. doi: 10.1080/714037692.
42. Esther de Vries and Ger T. Rijkers. Chapter 21 - Specific antibody deficiency. Stiehm. Kathleen E. Sullivan and E. Richard Stiehm. *Stiehm's Immune Deficiencies: Inborn Errors in Immunity*. Second Edition. Elsevier; 2020: 537. <https://doi.org/10.1016/C2018-0-01272-4>.
43. Mikko R.J. Seppänen. Syndromes with less prominent immunologic dysfunction. Kathleen E. Sullivan and E. Richard Stiehm. *Stiehm's Immune Deficiencies: Inborn Errors in Immunity*. Second Edition. Elsevier; 269-273. <https://doi.org/10.1016/C2018-0-01272-4>.
44. Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Jan; 133:149-162. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.10.003.
45. Bustamante J. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: recent discoveries. *Hum Genet*. 2020 Jun;139(6-7):993-1000. doi: 10.1007/s00439-020-02120-y. Epub 2020 Feb 5.
46. Frémond ML, Crow YJ. STING-Mediated Lung Inflammation and Beyond. *J Clin Immunol*. 2021 Apr;41(3):501-514. doi: 10.1007/s10875-021-00974-z
47. Schröder-Braunstein J, Kirschfink M. Complement deficiencies and dysregulation: Pathophysiological consequences, modern analysis, and clinical management. *Mol Immunol*. 2019 Oct; 114:299-311. doi: 10.1016/j.molimm.2019.08.002.
48. Singh A, Jindal AK, Joshi V, Anjani G, Rawat A. An updated review on phenocopies of primary immunodeficiency diseases. *Genes Dis*. 2019 Sep 24;7(1):12-25. doi: 10.1016/j.gendis.2019.09.007.
49. Beatrice Drexler, Andre Tichelli, and Jakob R. Passweg. Knochenmarksversagen. *Leukämien*. 2019 diciembre, 76; 1664-2864. <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a001123>.
50. Delmonte OM, Castagnoli R, Notarangelo LD. COVID-19 and Inborn Errors of Immunity. *Physiology (Bethesda)*. 2022 Nov 1;37(6):0. doi: 10.1152/physiol.00016.2022.
51. Grumach AS, Goudouris ES. Inborn Errors of Immunity: how to diagnose them? *J Pediatr (Rio J)*. 2021 Mar-Apr;97 Suppl 1(Suppl 1): S84-S90. Doi: 10.1016/j.jpmed.2020.11.007

52. Notarangelo LD, Bacchetta R, Casanova JL, Su HC. Human inborn errors of immunity: An expanding universe. *Sci Immunol*. 2020 Jul 10;5(49): eabb1662. Doi: 10.1126/sciimmunol.abb1662.
53. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, Scheible R, Rusch S, Gasteiger LM, Grimbacher B, Mahlaoui N, Ehl S; ESID Registry Working Party and collaborators. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Jul-Aug;7(6):1763-1770. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.004. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30776527.
54. Castagnoli R, Delmonte OM, Calzoni E, Notarangelo LD. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Primary Immunodeficiency Diseases: Current Status and Future Perspectives. *Front Pediatr*. 2019 Aug 8; 7:295. Doi:10.3389/fped.2019.00295.
55. Griffin JM, Healy FM, Dahal LN, Floisand Y, Woolley JF, Worked to the bone: antibody-based conditioning as the future of transplant biology. *J Hematol Oncol*. 2022 May 19;15(1):65. Doi: 10.1186/s13045-022-01284-6.
56. Ali AM, Dehdashti F, DiPersio JF, Cashen AF. Radioimmunotherapy-based conditioning for hematopoietic stem cell transplantation: Another step forward. *Blood Rev*. 2016 Sep;30(5):389-99. Doi: 10.1016/j.blre.2016.04.007.
57. Melo KM, Alves LM, Valente CFC, Tavares FS. One-year intravenous immunoglobulin replacement therapy: efficacy in reducing hospital admissions in pediatric patients with Inborn Errors of Immunity. *J Pediatr (Rio J)*. 2022 Mar-Apr;98(2):190-195. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.05.011.
58. Sewell WA, Kerr J, Behr-Gross ME, Peter HH; Kreuth Ig Working Group. European consensus proposal for immunoglobulin therapies. *Eur J Immunol*. 2014 Aug;44(8):2207-14. doi: 10.1002/eji.201444700
59. Yael Dinur-Schejter MD †, Polina Stepensky MD †. Social determinants of health and primary immunodeficiency. *Annals*. January 2022; 128(1): 12-18. <https://doi.org/10.1016/j.ana.2021.10.001>
60. Papadopoulou-Alataki E, Hassan A, Davies EG. Prevention of infection in children and adolescents with primary immunodeficiency disorders. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2012 Dec;30(4):249-58. PMID: 23393904.
61. Martín Martín S, Morató Agustí ML, Javierre Miranda AP, Sánchez Hernández C, Schwarz Chavarri G, Aldaz Herce P, García Iglesias C, Gómez Marco JJ, Gutiérrez Pérez MI; Grupo de Prevención de Enfermedades Infecciosas del PAPPs. Prevención de las enfermedades infecciosas. Actualización en vacunas PAPPs 2022 [Infectious Disease Prevention Group: Update on vaccines, 2022]. *Aten Primaria*. 2022 Oct;54 Suppl 1(Suppl 1):102462. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2022.102462.

14. ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA DE IDENTIFICACIÓN

Nombre:
Fecha de nacimiento:
Edad:
Sexo:
Número de expediente:
Lugar de origen:
Finado:

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES

Consanguinidad:
Endogamia:
Alergia familiar:
Malignidad:
Autoinmunidad:
Errores Innatos de la inmunidad

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS

Comorbilidades:

SIGNOS, SINTOMAS, SÍNDROMES

Infecciones:
Alergias:
Autoinmunidad:
Malignidad:
Falla de medro:

TRATAMIENTO RECIBIDO