



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Escuela Profesional de Medicina Humana

**Características clínicas, laboratoriales y terapéuticas
de niños y adolescentes con inmunodeficiencia
primaria del Instituto Nacional de Salud del Niño
2012-2018**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Médico Cirujana

AUTOR

Yeli TORRES PRADO

ASESORES

Dr. Juan Alberto Artemio TORREBLANCA NAVA

Dr. Wilmer Oswaldo CÓRDOVA CALDERÓN (Coasesor)

Lima, Perú

2022



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Torres Y. Características clínicas, laboratoriales y terapéuticas de niños y adolescentes con inmunodeficiencia primaria del Instituto Nacional de Salud del Niño 2012-2018 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Escuela Profesional de Medicina Humana; 2022.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Yeli Torres Prado
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	60502359
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-8596-6183
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Juan Alberto Artemio Torreblanca Nava
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	08249097
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-3080-6668
Datos de coasesor	
Nombres y apellidos	Wilmer Oswaldo Córdova Calderón
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	40404027
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0001-9138-8992
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Ana Estela Delgado Vásquez
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07382540
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Lenka Angelita Kolevic Roca

Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	25629904
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	José Carlos Durand Velasco
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	08887329
Datos de investigación	
Línea de investigación	No aplica
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	Universidad Nacional Mayor de San Marcos Latitud -12.05819215 Longitud -77.0189181894387
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Enero 2012 – Diciembre 2018
URL de disciplinas OCDE	Otros temas de medicina clínica https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.28



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA
FACULTAD DE MEDICINA



ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



UNMSM

Firmado digitalmente por
FERNÁNDEZ GIUSTI VDA DE PELLA
Alicia Jesus FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 18.01.2023 15:06:29 -05:00

**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS
PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

Siendo las 14:50 horas del día veinte de octubre del año dos mil veintidós en la Sala de Sesiones de la Escuela Profesional de Medicina Humana de la Facultad de Medicina, se reunió el Jurado integrado por: Dra. Ana Estela Delgado Vásquez (Presidenta), Dra. Lenka Angelita Kolevic Roca (Miembro), Mg. José Carlos Durand Velasco (Miembro) y Médico Especialista en Gastroenterología Juan Alberto Artemio Torreblanca Nava (Asesor).

Se realizó la exposición de la tesis titulada **“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, LABORATORIALES Y TERAPÉUTICAS DE NIÑOS Y ADOLESCENTES CON INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO 2012-2018”**, presentado por doña **Yeli Torres Prado**, para optar el Título Profesional de Médico Cirujana, habiendo obtenido el calificativo deDIEZ Y OCITO..... (18).


Dra. Ana Estela Delgado Vásquez
Presidenta


Dra. Lenka Angelita Kolevic Roca
Miembro


Mg. José Carlos Durand Velasco
Miembro


ME. Juan Alberto Artemio Torreblanca Nava
Asesor



UNMSM

Firmado digitalmente por DELGADO
VASQUEZ Ana Estela FAU
20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 17.01.2023 20:39:26 -05:00



INFORME DE EVALUACIÓN DE ORIGINALIDAD: N°004/FM-EPMH/2022

1. **FACULTAD** : Medicina
2. **ESCUELA PROFESIONAL** : Medicina Humana
3. **AUTORIDAD ACADÉMICA** : Director Escuela Profesional de Medicina Humana
4. **NOMBRE DE LA AUTORIDAD ACADÉMICA** : Delgado Vásquez, Ana Estela
5. **OPERADOR DEL PROGRAMA INFORMÁTICO** : Angulo Poblete, Daniel Ángel
6. **DOCUMENTO EVALUADO** : Tesis

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, LABORATORIALES Y TERAPÉUTICAS DE NIÑOS Y ADOLESCENTES CON INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO 2012-2018”

7. **AUTOR DEL DOCUMENTO** : TORRES PRADO, YELI
8. **FECHA DE RECEPCIÓN DEL DOCUMENTO EPMH:** 18/04/2022
9. **FECHA DE APLICACIÓN DEL PROGRAMA** : 20/04/2022
10. **SOFTWARE UTILIZADO** : Turnitin

11. CONFIGURACIÓN DEL PROGRAMA DETECTOR DE SIMILITUDES:

- Excluye texto entrecomillados
- Excluye bibliografía
- Excluye cadenas menores a 40 palabras

12. PORCENTAJE DE SIMILITUDES SEGÚN PROGRAMA DETECTOR DE SIMILITUDES:

5 % (CINCO POR CIENTO)

13. FUENTES ORIGINALES DE LAS SIMILITUDES ENCONTRADAS:

Anexo 1

14. **OBSERVACIONES** : Primera evaluación
15. **CALIFICACIÓN DE ORIGINALIDAD** : Documento CUMPLE con criterios de originalidad.
16. **FECHA DEL INFORME** : 20/04/2022



FIRMA DEL EVALUADOR

FIRMA DE LA DIRECTORA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

Agradecimientos:

A la Universidad Nacional Mayor de San Marcos por permitirme una educación integral en sus aulas.

Por su cooperación durante todo el proceso, a mis asesores, doctores Wilmer Córdova Calderón y Juan Alberto Artemio Torreblanca Nava.

Por su esfuerzo y entusiasmo, a los doctores que tuve el agrado de conocer en estos años.

Por facilitarme ejecutar mi proyecto en sus ambientes, al Instituto Nacional de Salud del Niño.

Dedicatoria:

Por el apoyo continuo en cada etapa de mi vida y
por ser el perfecto ejemplo de perseverancia, a mis
padres.

Por su afecto y ser mi confidente, a mi tía Vilma
Prado Palomino

Por motivarme siempre, a mis abuelos Juana
Eguiluz Huarcaya y Benigno Palomino Yauri

ÍNDICE

RESUMEN	6
ABSTRACT	6
INTRODUCCIÓN	7
Planteamiento del problema	7
Pregunta de investigación	7
Hipótesis	7
Marco teórico	8
Bases teóricas	8
Definición	8
Clasificación	8
Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral	8
Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas	14
Deficiencia predominante de anticuerpos	24
Enfermedades de desregulación inmune	29
Defectos congénitos del número o función de células fagocíticas	35
Defectos de la inmunidad intrínseca e innata	39
Deficiencias del complemento	46
Desórdenes autoinflamatorios	49
Fenocopias de los errores innatos de la inmunidad	55
Falla de médula ósea	56
Manifestaciones clínicas	60
Factores de riesgo	61
Diagnóstico	61
Tratamiento	62
Antecedentes del estudio	63
Justificación	66
objetivos	66
Objetivo principal	66
Objetivos secundarios	67
METODOLOGÍA	67
Área de estudio	67
Diseño de estudio	67
Tipo de estudio	67
Población de estudio	67

Marco muestral	67
Unidad de análisis	67
Criterios de elegibilidad	68
Criterios de inclusión	68
Criterios de exclusión	68
Variables	68
Operacionalización de variables	69
Plan de recolección de datos	75
Plan de análisis de datos	75
Consideraciones éticas	75
Consentimiento informado	75
Limitaciones	76
Fuentes de financiamiento	76
Conflictos de interés	76
Cronograma de actividades y	76
Recursos disponibles	77
RESULTADOS	78
Variables sociodemográficas	78
Variables clínicas	89
Variables laboratoriales	102
Variables terapéuticas	108
DISCUSIÓN	109
Variables sociodemográficas	109
Variables clínicas	116
Variables laboratoriales	122
Variables terapéuticas	124
CONCLUSIONES	128
RECOMENDACIONES	129
LIMITACIONES	129
ABREVIACIONES	130
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	131
ANEXOS	140
Anexo 1	141
Anexo 2	142
Anexo 3	143

RESUMEN

Objetivo: Describir las características clínicas, laboratoriales y terapéuticas de niños y adolescentes con inmunodeficiencia primaria. **Metodología:** Estudio observacional transversal realizado en 83 pacientes pediátricos (0-17 años 11 meses 29 días) diagnosticados con IDP en el INSN en un periodo de 7 años (2012-2018). Las variables fueron agrupadas en sociodemográficas, clínicas, laboratoriales y terapéuticas. **Resultados:** La edad media fue 9.4 años. El 61.4% de los pacientes fue varón. La edad de inicio de síntomas, de diagnóstico y la demora diagnóstica tuvieron medianas de 0.7, 2.5 y 1.4 años, respectivamente. Las IDPs más frecuente fueron la inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos (32.5%), las inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas (21.7%) y el defecto congénito del número o función de células fagocíticas (21.7%). Las hospitalizaciones totales, prediagnósticas anuales y postdiagnósticas anuales tuvieron medianas de 5, 1 y 0.4, respectivamente. Las infecciones más frecuentes fueron la neumonía (62.7%) y la diarrea aguda (43.4%), en tanto que la desnutrición crónica (47%) y el asma alérgico (25.3%) fueron la complicación y la enfermedad asociada predominantes, respectivamente. La terapia principal fue el reemplazo intravenoso de IgG y las características laboratoriales fueron variables según el tipo de IDP. **Conclusión:** Las IDPs no son raras en Perú. La mayoría de los pacientes con IDP fue varón y el defecto de anticuerpos fue la alteración inmunológica más frecuente. La principal forma de tratamiento fue el reemplazo de IgG con infusión intravenosa.

Palabras clave: Inmunodeficiencia primaria, población pediátrica, características clínicas, terapéutica, laboratorio, Perú.

ABSTRACT

Objective: To describe the clinical characteristics, laboratoriales and therapeutic of children and adolescents with primary immunodeficiency. **Methodology:** Cross-sectional observational study conducted on eighty-three pediatric patients (0-17 years 11 months 29 days) diagnosed with PID in the INSN in a period of 7 years (2012-2018). The variables were grouped into sociodemographic, clinics, laboratoriales, and therapeutics. **Results:** The median age was 9.4 years. 61.4 % of the patients was a male. The age of beginning of symptoms, of diagnosis and the diagnostic delay had medians of 0.7, 2.5 and 1.4 years, respectively. The most frequent PIDs were immunodeficiency with predominance of antibody defect (32.5%), immunodeficiencies combined with syndromic or associated characteristics (21.7%) and congenital defect of the number or function of phagocytic cells (21.7%). All hospitalizations, annual prediagnosis and annual postdiagnosis had medians of 5, 1 and 0.4, respectively. The most frequent infections were pneumonia (62.7%) and acute diarrhea (43.4%), while chronic malnutrition (47%) and allergic asthma (25.3%) were the predominant complication and associated disease, respectively. The management was intravenous IgG replacement mainly and laboratories were variable according to the type of PID. **Conclusion:** PID are not rare in Peru and similarly to other studies most patients with PID were male and the antibody defect was the more frequent immunological alteration. The most common management was intravenous IgG infusion.

Keywords: Primary immunodeficiency diseases, pediatrics, clinical features, therapeutics, laboratories, Peru.

I. INTRODUCCIÓN

1. Planteamiento del problema

Las inmunodeficiencias primarias (IDPs) son un grupo de enfermedades caracterizadas por un sistema inmune deficiente producto del defecto genético del mismo (1). Además, este grupo de trastornos inmunológicos se detecta en una gran proporción de la población pediátrica (2).

El diagnóstico de las IDPs, idealmente, se debe realizar durante la infancia; sin embargo, a pesar de que en los últimos años se conoce más sobre estas enfermedades, los médicos aún obvian el diagnóstico (3). Aunque la escasez de centros de referencia y baja disponibilidad de laboratorios con capacidad de realizar pruebas moleculares y genéticas en inmunología son problemas que contribuyen al subdiagnóstico, el principal factor es el poco conocimiento de los médicos sobre esta enfermedad (4–6). Se describe que menos de la mitad de los profesionales (42%) de salud entre internos de medicina, residentes y médicos asistentes habrían reportado algún caso de IDP (7). Así también, cerca del 77% de los médicos no conoce muy bien los signos de sospecha de estas enfermedades (8). En consecuencia, gran parte de estos pacientes no son diagnosticados sino hasta la adolescencia o adultez temprana, así mismo, la demora en detectar las IDPs puede variar entre meses y años (9,10). Por otro lado, el diagnóstico tardío genera una gran carga de enfermedad e infecciones recurrentes que pueden causar limitaciones permanentes (3). Finalmente, en este contexto, los casos de IDPs reportados no se aproximan a los casos esperados (7,11).

La capacitación, el estudio y el aumento de concientización sobre las IDPs son un paso fundamental para potenciar el nivel de reconocimiento y tratamiento tempranos (8). Un aspecto positivo es que después del diagnóstico, el número de hospitalizaciones y la recurrencia de infecciones disminuye en la mayoría de pacientes (3)

2. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características clínicas, laboratoriales y terapéuticas de niños y adolescentes con inmunodeficiencia primaria del Instituto Nacional de Salud del Niño 2012-2018?

3. Hipótesis

Las inmunodeficiencias primarias más frecuentes en los niños y adolescentes con inmunodeficiencia primaria del Instituto Nacional de Salud del Niño son las inmunodeficiencias con predominio de defecto de anticuerpos y las manifestaciones clínicas más relevantes son las infecciones respiratorias y digestivas.

4. Marco teórico

4.1. Bases teóricas

Definición

Las inmunodeficiencias primarias comprenden 404 trastornos distintos y 430 defectos genéticos. Estas enfermedades predisponen al paciente a padecer una serie de enfermedades siendo las principales las infecciones recurrentes, fenómenos autoinmunitarios y linfoproliferativos, procesos granulomatosos, atopía y malignidad (3,12,13).

Clasificación

El Comité de Expertos de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología, el año 2021, tomando en cuenta la alteración genética y las características asociadas, publicó la siguiente clasificación de tipos o fenotipos de IDP (14):

1. Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral
2. Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas
3. Inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos
4. Enfermedades de desregulación inmune
5. Defecto congénito del número o función de células fagocíticas
6. Defectos de la inmunidad innata e intrínseca
7. Desórdenes autoinflamatorios
8. Deficiencias del complemento
9. Fenocopias de los errores innatos de la inmunidad
10. Falla de la médula ósea

Cada uno de ellos abarca trastornos inmunológicos específicos y presentan características clínicas distintivas los cuales se detallan a continuación (14):

a. Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral

a.1. Inmunodeficiencia combinada grave definida por linfopenia de células T

- Deficiencia de la cadena γ (inmunodeficiencia severa combinada de la cadena común gamma o CD132): Caracterizada por defecto genético del gen *IL2RG*, transmisión por herencia ligada al cromosoma X, nivel bajo de células T e inmunoglobulina G (IgG), nivel normal o alto de células B y nivel bajo de células Natural Killer (células NK).
- Deficiencia de JAK3: Caracterizada por defecto genético del gen *JAK3*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel muy bajo de células T, células B que van de un nivel normal a alto, nivel bajo de IgG y las células NK disminuidas.

- Deficiencia de IL7R α : Caracteriza por defecto genético del gen *IL7R*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel muy bajo de células T, células B que va de un nivel normal a alto, nivel bajo de IgG y nivel normal de células NK.
- Deficiencia de CD45: Caracterizada por defecto genético del gen *PTPRC*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel bajo de células T e IgG, nivel normal o elevado de células B y nivel normal de células T γ/δ .
- Deficiencia de CD3 δ : Caracterizada por defecto genético del gen *CD3D*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel muy bajo de células T, nivel bajo de IgG, nivel de células B que puede ser normal o elevado, nivel normal de células NK y células T γ/δ ausentes.
- Deficiencia de CD3 ϵ : Caracterizada por defecto genético del gen *CD3E*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel muy bajo de células T, nivel normal o elevado de células B, nivel bajo de IgG, nivel normal células NK y células T γ/δ ausentes.
- Deficiencia de CD3 ζ : Caracterizada por defecto genético del gen *CD247*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel bajo de células T e IgG, nivel normal de células B y NK, y células T γ/δ ausentes.
- Deficiencia de Coronin-1A: Caracterizada por defecto genético del gen *CORO1A*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel muy bajo de células T, nivel normal o elevado de células B y nivel bajo de IgG. A nivel clínico, el paciente puede presentar persistencia del timo y mayor predisposición a infección por virus de Epstein-Barr.
- Deficiencia de LAT: Caracterizada por defecto genético del gen *LAT*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T y B, nivel elevado de IgG y mayor predisposición a adenopatías, esplenomegalia, infecciones recurrentes y autoinmunidad.

a.2. Inmunodeficiencia combinada grave con deficiencia de células T y B

- Deficiencia de RAG1: Caracterizada por defecto genético del gen *RAG1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel muy bajo de las células T y B, nivel bajo de IgG y nivel normal de células NK.
- Deficiencia de RAG2: Caracterizada por defecto genético del gen *RAG2*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel es muy bajo en cuanto a células T y B, IgG disminuidas y nivel normal de células NK.
- Deficiencia de DCLRE1C (Artemisa): Caracterizada por defecto genético del gen *DCLRE1C*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel muy bajo de las células T y B, nivel bajo de IgG y nivel normal de células NK.
- Deficiencia de DNA PKcs: Caracterizada por defecto genético del gen *PRKDC*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel muy bajo de células T y B, IgG variable, nivel normal de células NK y microcefalia.
- Deficiencia Cernunnos-XLF: Caracterizada por defecto genético del gen *NHEJ1*, transmisión por herencia autosómica, nivel muy bajo de células T y B, nivel variable de IgG, nivel normal de células NK y microcefalia.

- Deficiencia de ADN ligasa IV: Caracterizada por defecto genético del gen *LIG4*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel muy bajo de las células T y B, nivel bajo de IgG, nivel normal de células NK, sensibilidad a la radiación y microcefalia.
- Defecto de AK2: Caracteriza por defecto genético del gen *AK2*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel muy bajo de las células T, nivel normal a bajo de células B, IgG disminuidas, granulocitopenia y sordera.
- Deficiencia de adenosina desaminasa: Caracteriza por defecto genético del gen *ADA*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel muy bajo de células T, nivel bajo o decreciente de células B e IgG, nivel bajo de células NK, defectos óseos, pueden tener proteinosis alveolar pulmonar y defectos cognitivos.
- Defecto de RAC2 activado: Caracterizado por defecto genético de *RAC2*, transmisión autosómica dominante con ganancia de función, nivel bajo de linfocitos T, B e inmunoglobulinas, y pobre respuesta específica de anticuerpos. Clínicamente, infecciones virales y bacterianas recurrentes, linfoproliferación y neutropenia.

a.3. Inmunodeficiencias combinadas generalmente menos profundas que la inmunodeficiencia combinada severa

- Deficiencia del ligando CD40 (CD154): Caracterizada por defecto genético del gen *CD40LG (TNFSF5)*, transmisión por herencia ligada al cromosoma X, nivel normal o bajo de células T, presencia de células B que expresan IgM e IgD en su superficie, ausencia de células B que expresan IgG, IgA e IgE en su superficie, nivel normal o elevado de IgM, nivel bajo de otros isotipos de inmunoglobulinas, neutropenia, trombocitopenia, anemia hemolítica, infecciones oportunistas, enfermedades del tracto biliar y del hígado, e infecciones por *Cryptosporidium*.
- Deficiencia de CD40: Caracterizada por defecto genético del gen *CD40 (TNFRSF5)*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T, presencia de células B que expresan IgM e IgD en su superficie, ausencia de células B que expresan IgG, IgA e IgE en su superficie, nivel normal o elevado de IgM, nivel bajo de otros isotipos de inmunoglobulinas, neutropenia, infecciones oportunistas, tracto gastrointestinal y biliar y enfermedad hepática, e infecciones por *Cryptosporidium*.
- Deficiencia de ICOS: Caracterizada por defecto genético del gen *ICOS*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T y B, nivel bajo de IgG, infecciones recurrentes, autoinmunidad, gastroenteritis y granulomas.
- Deficiencia de ICOSL: Caracterizada por defecto genético del gen *ICOSLG*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel bajo de células T y B, nivel bajo de inmunoglobulinas, infecciones bacterianas y virales recurrentes, y neutropenia.
- Deficiencia de CD3γ: Caracterizada por defecto genético del gen *CD3G*, transmisión por herencia autosómica recesiva, número normal de células T, pero con baja expresión del receptor de células T, y nivel normal de células B e IgG.
- Deficiencia de CD8: Caracterizada por defecto genético del gen *CD8A*, transmisión por herencia autosómica recesiva, ausencia de células T CD8, nivel normal de células T CD4, nivel normal de células B e IgG, infecciones recurrentes que pueden ser asintomáticas.

- Deficiencia de ZAP-70 (pérdida de función de ZAP70): Caracterizada por defecto genético del gen *ZAP70*, transmisión por herencia autosómica recesiva, bajo nivel de células T CD8, nivel normal y funcionalidad alterada de células T CD4 y nivel normal de células B e IgG. Se puede acompañar de desregulación inmune y autoinmunidad.
- Mutaciones combinadas activadoras e hipomórficas de ZAP-70: Caracterizada por defecto genético del gen *ZAP70*, transmisión por herencia autosómica recesiva con pérdida o ganancia de función, bajo nivel de células T CD8, nivel normal o disminuido de células T CD4, nivel normal o bajo de células B, nivel normal de IgA, nivel bajo de IgM, nivel normal o bajo de IgG y respuesta protectora de anticuerpos frente a vacuna. Se puede acompañar de autoinmunidad severa como penfigoide bulloso y colitis inflamatoria.
- Deficiencia del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase I: Caracterizada por defecto genético del gen *TAP1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, bajo nivel de células T CD8, nivel normal de células T CD4, ausencia de CMH I en linfocitos y nivel normal de células B e IgG. El paciente puede presentar vasculitis y pioderma gangrenoso.
- Deficiencia del complejo de histocompatibilidad mayor de clase I: Caracterizada por defecto genético del gen *TAP2*, transmisión por herencia autosómica recesiva, bajo nivel de células T CD8, nivel normal de células T CD4, ausencia de CMH I en linfocitos y nivel normal de células B e IgG. El paciente puede cursar con vasculitis y pioderma gangrenoso.
- Deficiencia del complejo de histocompatibilidad mayor de clase I: Caracterizada por defecto genético del gen *TAPBP*, transmisión por herencia autosómica recesiva, bajo nivel de células T CD8, nivel normal de células T CD4, ausencia de CMH I en linfocitos, nivel normal de células B e IgG, y entre los datos clínicos se puede encontrar vasculitis y pioderma gangrenoso.
- Deficiencia del complejo de histocompatibilidad mayor de clase I: Caracterizada por defecto genético del gen *B2M*, transmisión por herencia autosómica recesiva, bajo nivel de células T CD8, nivel normal de células T CD4, ausencia de CHM I en linfocitos, nivel normal de células B e IgG, presencia de infecciones sinopulmonares y granulomas cutáneos. Además, las proteínas asociadas a β 2m CMH I, CD1a, CD1b, CD1c están ausentes.
- Deficiencia del grupo A del complejo de histocompatibilidad mayor de clase II: Caracterizada por defecto genético del gen *CIITA*, transmisión por herencia autosómica recesiva, bajo nivel bajo de células T CD4, ausencia de expresión de CMH II en los linfocitos, nivel normal de células B, nivel normal o bajo de IgG, presencia de infecciones respiratorias, infecciones gastrointestinales y enfermedades del tracto hepatobiliar.
- Deficiencia grupo B del complejo de histocompatibilidad mayor de clase II: Caracterizada por defecto genético del gen *RFXANK*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel bajo de células T CD4, ausencia de expresión de CMH II en los linfocitos, nivel normal de células B, IgG con nivel normal a bajo, presencia de infecciones respiratorias, infecciones gastrointestinales y enfermedades del tracto hepatobiliar

- Deficiencia grupo C del complejo de histocompatibilidad mayor de clase II: Caracterizada por defecto genético del gen *RFX5*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel bajo de células T CD4, ausencia de expresión de CMH II en los linfocitos, nivel normal de células B, IgG con nivel normal a bajo, infecciones respiratorias y gastrointestinales, y enfermedades del tracto hepatobiliar
- Deficiencia grupo D del complejo de histocompatibilidad mayor de clase II: Caracterizada por defecto genético del gen *RFXAP*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel bajo de células T CD4, ausencia de expresión de CMH II en los linfocitos, nivel normal de células B, IgG con nivel normal a bajo, presencia de infecciones respiratorias, infecciones gastrointestinales y enfermedades del tracto hepatobiliar.
- Deficiencia de DOCK8: Caracterizada por defecto genético del gen *DOCK8*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel bajo y pobre proliferación de células T, células T reguladoras con mal funcionamiento, nivel bajo de células B, baja memoria de células B CD27+, pobre tolerancia de células B periféricas, nivel bajo de IgM, nivel normal de IgG e IgA, nivel alto de IgE, nivel bajo y función deficiente de células NK, eosinofilia, infecciones recurrentes, infecciones cutáneas virales, fúngicas y estafilocócicas, y diátesis del cáncer.
- Deficiencia de DOCK2: Caracterizada por defecto genético del gen *DOCK2*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel bajo de células T, nivel normal de células B, nivel normal o bajo de IgG, pobre respuesta de los anticuerpos, nivel normal y función defectuosa de células NK, y células hematopoyéticas y no hematopoyéticas con pobre respuesta a la inmunidad por interferón.
- Deficiencia de polimerasa: Caracterizada por defecto genético de *POLD1* o *POLD2*, transmisión autosómica recesiva, nivel bajo de células T CD4+, nivel bajo de células B con maduración normal, nivel bajo de IgG, infecciones recurrentes del tracto respiratorio, infecciones cutáneas, molusco contagioso, verrugas, estatura corta, y alteración intelectual.
- Deficiencia de RHOH: Caracterizada por defecto genético de *RHOH*, transmisión por herencia autosómica recesiva, número normal de células T, bajo nivel de células T naive, proliferación deficiente de células T CD3, nivel normal de células B e IgG, entre los datos clínicos se puede encontrar infección por virus del papiloma humano, granulomas pulmonares, molusco contagioso y linfoma.
- Deficiencia de STK4: Caracterizada por defecto de *STK4*, transmisión por herencia autosómica recesiva, linfopenia de células T CD4+, células T naive reducidas, nivel alto de células efectoras de memoria, células T con pobre proliferación, células B con memoria reducida, nivel bajo de IgM, nivel elevado de IgG, A, E, y respuesta alterada de anticuerpos. A nivel clínico, neutropenia intermitente, infecciones bacterianas, virales, candidiásicas, linfoproliferación, citopenia autoinmune, linfopenia y enfermedad cardíaca congénita.
- Deficiencia del receptor α de células T (TCR): Caracterizada por defecto genético del gen *TRAC*, transmisión por herencia autosómica recesiva, ausencia de TCR $\alpha\beta$, todas las células T son de tipo $\gamma\delta$, nivel normal de células B e IgG, infecciones virales, bacterianas y fúngicas recurrentes, desregulación inmune y diarrea.

- Deficiencia de LCK: Caracterizada por defecto genético del gen *LCK*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel bajo de células T CD4, bajo nivel de células T reguladores, repertorio restringido de células T, baja señalización de TCR, células B con nivel normal, nivel normal de IgG e IgA, IgM con nivel elevado, el paciente puede cursar con infecciones recurrentes, desregulación inmune y autoinmunidad.
- Deficiencia de MALT1: Caracterizada por defecto genético del gen *MALT1*, se transmite por herencia autosómica recesiva, número normal y proliferación deficiente de células T, nivel normal de células B, nivel normal de IgG, pobre respuesta de los anticuerpos. La presentación clínica se caracteriza por infecciones bacterianas, fúngicas y virales.
- Deficiencia de CARD11: Caracterizada por defecto genético del gen *CARD11*, transmisión por herencia autosómica recesiva, número normal y proliferación deficiente de células T, predominan las células T naive, nivel normal de células B, predominio de células B transicionales, nivel bajo o ausencia de IgG. El paciente puede presentar neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, infecciones bacterianas y virales.
- Deficiencia de BCL10: Caracterizada por defecto genético del gen *BCL10*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal y pobre proliferación de células T, baja memoria de células T y células T reguladoras, nivel normal y memoria disminuida de células B y de células B conmutadas y bajo nivel de IgG. El paciente está predispuesto a infecciones bacterianas y virales recurrentes, candidiasis y gastroenteritis.
- Deficiencia de BCL11B: Caracterizada por defecto genético del gen *BCL11B*, transmisión por herencia autosómica dominante, proliferación pobre de células T, nivel normal de células B e IgG, anomalías congénitas, dientes neonatales, facie dismórfica, cuerpo calloso ausente y deficiencias neurocognitivas.
- Deficiencia de IL-21: Caracterizada por defecto genético del gen *IL21*, transmisión por herencia autosómica recesiva, número normal de células T con funcionalidad normal o baja, nivel normal de células B e IgG, colitis severa de inicio temprano e infecciones sinopulmonares recurrentes.
- Deficiencia de IL-21R: Caracterizada por defecto genético del gen *IL21R*, transmisión por herencia autosómica recesiva, número normal y pobre proliferación de células T, baja producción de citocinas, nivel normal de células B e IgG, y baja respuesta de anticuerpos específicos. El paciente puede presentar infecciones recurrentes, infecciones por *Pneumocystis jirovecii*, *Cryptosporidium* y enfermedad hepática.
- Deficiencia de OX40: Caracterizada por defecto genético del gen *TNFRSF4*, transmisión por herencia autosómica recesiva, número normal de células T, pobre respuesta de células T CD4 frente a antígenos, número normal y memoria baja de células B, y nivel normal de IgG. El paciente puede presentar sarcoma de Kaposi e inmunidad deficiente contra herpes virus humano 8.
- Deficiencia de IKBKB: Caracterizada por defecto genético del gen *IKBKB*, transmisión por herencia autosómica recesiva, número normal de células T, ausencia de células T reguladoras y de células T γ/δ , alteración de la activación de TCR,

número normal y pobre función de células B, y nivel bajo de IgG. El paciente puede presentar infecciones oportunistas, infecciones bacterianas, virales y fúngicas recurrentes.

- Deficiencia de NIK: Caracterizada por defecto genético del gen *MAP3K14*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal y proliferación pobre de células T frente a antígenos, nivel bajo y pobre memoria de células B conmutadas, bajo nivel de inmunoglobulinas, bajo número de células NK, infecciones recurrentes bacterianas y virales, y predisposición a infecciones por *Cryptosporidium*.

- Deficiencia de RelB: Caracterizada por defecto genético de *RELB*, transmisión por herencia autosómica recesiva y número normal de células T con funcionalidad pobre. El paciente se encuentra predispuesto a infecciones recurrentes.

- Haploinsuficiencia de RelA: Caracterizada por defecto genético de *RELA*, transmisión autosómica dominante, células T con nivel normal o aumentado, células B con nivel normal, nivel normal de inmunoglobulinas, úlceras mucocutáneas crónicas, activación alteración del factor nuclear kB y producción disminuida de citoquinas inflamatorias.

- Deficiencia de Moesina: Caracterizada por defecto genético del gen *MSN*, transmisión por herencia ligada al cromosoma X, número normal de células T con migración y proliferación defectuosas, y nivel bajo de células B e IgG. Predisposición a infecciones recurrentes por bacterias, varicela y neutropenia.

- Deficiencia de TFRC: Caracterizada por defecto genético del gen *TFRC*, transmisión por herencia autosómica recesiva, número normal y proliferación deficiente de células T, número normal y pobre memoria de células B, IgG con nivel bajo. Clínicamente, se caracterizan por infecciones recurrentes, neutropenia y trombocitopenia.

- Deficiencia de Rel-c: Caracterizada por defecto genético de *REL*, transmisión autosómica recesiva, nivel normal y pobre proliferación de células T, memoria disminuida de células CD4+, nivel bajo de células B con mayoría de células naive, pocas células B de memoria intercambiadas, alteración de la proliferación de células B, nivel bajo de inmunoglobulinas y pobre respuesta de anticuerpos. Defecto de la inmunidad innata. A nivel clínico, infecciones recurrentes con bacterias, micobacterias, *Salmonella* y organismos oportunistas.

- Deficiencia de FCHO1: Caracterizada por defecto genético de *FCHO1*, transmisión autosómica recesiva, nivel bajo y pobre proliferación de células T, número normal de células B, nivel normal de inmunoglobulinas, infecciones recurrentes (viral, micobacteria, bacteriana y fúngica), linfoproliferación, retraso del crecimiento, incremento de la muerte de células T inducidas por activación y defecto de la endocitosis mediada por clatrina.

b. Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas

b.1. Inmunodeficiencia con trombocitopenia congénita

- Síndrome de Wiskott-Aldrich (función disminuida del gen WAS): Caracterizada por defecto genético del gen *WAS*, transmisión por herencia ligada al cromosoma X, disminución progresiva en número y respuesta anormal de linfocitos T a la estimulación de CD3, número normal de células B, baja respuesta de IgM y resto de anticuerpos a polisacáridos, y respuesta alta de IgA e IgE. Clínicamente, el paciente puede presentar trombocitopenia con plaquetas pequeñas, infecciones bacterianas y virales recurrentes, diarreas sanguinolentas, eccema, linfoma, enfermedad autoinmune, nefropatía por IgA y vasculitis.
- Deficiencia de WIP: Caracterizada por defecto genético del gen *WIPF1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, respuesta reducida y defectuosa de linfocitos a T a la estimulación de CD3, nivel normal o bajo de células B, nivel normal de IgG, nivel alto de IgE. Clínicamente, el paciente puede presentar trombocitopenia con o sin plaquetas pequeñas, infecciones bacterianas y virales recurrentes, eccema, diarrea sanguinolenta y proteína WAS ausente.
- Defecto de ramificación del filamento mediado por Arp2/3: Caracterizada por defecto genético del gen *ARPC1B*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T y B, nivel normal de IgG, niveles altos de IgA e IgE. Clínicamente, el paciente puede presentar trombocitopenia leve con plaquetas de tamaño normal, infecciones invasivas recurrentes, colitis, vasculitis, autoanticuerpos (ANA, ANCA), eosinofilia, proteína relacionada con la actina 2/3 (Arp2/3) defectuosa y ramificación de filamentos.

b.2. Defectos en la reparación del ADN

- Ataxia telangiectasia: Caracterizada por defecto genético del gen *ATM*, transmisión autosómica recesiva, disminución progresiva, proliferación anormal de mitógenos de células T, nivel normal de células B, a menudo niveles bajos de IgA, IgE e IgG, monómeros aumentados de IgM, anticuerpos disminuidos de forma variable. A nivel clínico, se observa ataxia telangiectasia, infecciones pulmonares, neoplasia linforreticular, aumento del nivel de alfafetoproteína, aumento de la radiosensibilidad, inestabilidad y translocaciones cromosómicas.
- Síndrome de rotura de Nijmegen: Caracterizada por defecto genético del gen *NBS1*, transmisión autosómica recesiva, disminución progresiva de células T, reducción de células B de forma variable, disminución de IgA, IgE e IgG, aumento de los niveles de IgM, disminución de anticuerpos de forma variable. Clínicamente, el paciente puede presentar microcefalia, facies dismórfica, linfomas, tumores sólidos, aumento de la radiosensibilidad e inestabilidad cromosómica.
- Síndrome de Bloom: Caracterizada por defecto genético del gen *BLM (RECQL3)*, transmisión autosómica recesiva, niveles normales de células T y B, y niveles bajos de inmunoglobulinas. Clínicamente, el paciente puede presentar estatura baja, facies dismórficas, eritema sensible al sol, fallo medular, leucemia, linfoma e inestabilidad cromosómica.
- Inmunodeficiencia con inestabilidad centromérica y anomalías faciales, ICF1: Caracterizada por defecto genético del gen *DNMT3B*, transmisión autosómica

recesiva, nivel de células T normal o disminuido, la respuesta a fitohemaglutinina puede estar disminuida, nivel normal o disminuido de células B, hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia y deficiencia variable de anticuerpos.

- Inmunodeficiencia con inestabilidad centromérica y anomalías faciales, ICF2: Caracterizada por defecto genético del gen *ZBTB24*, transmisión por herencia autosómica recesiva, niveles normales o disminuidos de células B y T, hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia y deficiencia variable de anticuerpos

- Inmunodeficiencia con inestabilidad centromérica y anomalías faciales, ICF3: Caracterizada por defecto genético del gen *CDCA7*, transmisión autosómica recesiva, la respuesta a fitohemaglutinina puede estar disminuida, nivel normal o disminuido de células B, hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia y deficiencia variable de anticuerpos.

- Inmunodeficiencia con inestabilidad centromérica y anomalías faciales, ICF4: Caracterizada por defecto genético del gen *HELLS*, transmisión por herencia autosómica recesiva, niveles normales o disminuidos de células B y T, hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia y deficiencia variable de anticuerpos.

- Deficiencia de PMS2: Caracterizada por defecto genético del gen *PMS2*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T, nivel bajo de células B conmutadas y no conmutadas, niveles bajos de IgG e IgA, nivel elevado de IgM y respuesta anormal de anticuerpos. A nivel clínico, el paciente puede presentar infecciones recurrentes, manchas color café con leche, linfoma, carcinoma colorrectal y tumores cerebrales.

- Deficiencia de RNF168: Caracterizada por defecto genético del gen *RNF168*, transmisión por herencia autosómica recesiva, niveles normales de células T y B, niveles bajos de IgG o IgA. A nivel clínico, el paciente puede presentar baja estatura, defecto leve del control motor o ataxia, inteligencia normal o dificultades de aprendizaje, dismorfismo facial leve o microcefalia, y aumento de la radiosensibilidad.

- Deficiencia de MCM4: Caracterizada por defecto genético del gen *MSM4*, transmisión por herencia autosómica recesiva, niveles normales de células T y B, y nivel normal de inmunoglobulinas. Clínicamente, el paciente puede presentar células NK disminuidas en cantidad y función, infecciones virales, baja estatura, linfoma de células B e insuficiencia suprarrenal.

- Deficiencia de POLE1 (polimerasa ϵ subunidad 1) o síndrome de FILS: Caracterizada por defecto genético del gen *NO*, transmisión por herencia autosómica recesiva, disminución de la proliferación de células T, células B de memoria deficiente, nivel bajo de IgG2 e IgM, falta de anticuerpos contra polisacáridos. A nivel clínico, el paciente puede presentar infecciones respiratorias recurrentes, meningitis, dismorfismo facial y baja estatura.

- Deficiencia de POLE2 (polimerasa ϵ subunidad 2): Caracterizada por defecto genético del gen *POLE2*, transmisión por herencia autosómica recesiva, linfopenia, círculo de escisión del receptor de células (TRECs) no detectable, ausencia de proliferación de células T en respuesta a antígenos, nivel muy bajo de células B e

hipogammaglobulinemia. Clínicamente, el paciente puede presentar infecciones recurrentes, infecciones por BCG diseminadas, autoinmunidad (como diabetes mellitus tipo 1), hipotiroidismo y dismorfismo facial.

- Trastorno pigmentario reticulado ligado al cromosoma X: Caracterizada por defecto genético de *POLA1*, transmisión por herencia ligada al cromosoma X, hiperpigmentación, facies características y compromiso gastrointestinal y pulmonar.
- Deficiencia de ligase I: Caracterizada por defecto genético del gen *LIG1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, linfopenia, disminución de la respuesta mitógena de células T, nivel normal de células B y respuesta reducida de IgA e IgG. A nivel clínico, el paciente puede presentar infecciones respiratorias recurrentes, retraso del crecimiento, sensibilidad al sol, linfoma y sensibilidad a la radiación.
- Deficiencia de NSMCE3: Caracterizada por defecto genético del gen *NSMCE3*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel bajo de células T, mala respuesta de células T a mitógenos y antígenos, nivel normal de células B, nivel normal de inmunoglobulinas, respuesta disminuida de anticuerpos a polisacáridos, nivel normal de IgG e IgA, y nivel elevado de IgM. A nivel clínico, el paciente puede presentar enfermedad pulmonar grave (posiblemente viral), hipoplasia tímica, rotura cromosómica y sensibilidad a la radiación.
- Deficiencia de Hebo: Caracterizada por defecto genético del gen *ERCC6L2*, transmisión por herencia autosómica recesiva, linfopenia, nivel bajo de células B y nivel normal de inmunoglobulinas. A nivel clínico, el paciente puede presentar dismorfismo facial, microcefalia e insuficiencia de la médula ósea.
- Deficiencia de GINS1: Caracterizada por defecto genético del gen *GINS1*, transmisión autosómica recesiva, niveles normales o bajos de células T y células B, nivel bajo de células NK, nivel alto de IgA y nivel bajo de IgM e IgG. Clínicamente, el paciente puede presentar neutropenia y retardo de crecimiento intrauterino.

b.3. Displasias inmunoóseas

- Hipoplasia capilar del cartílago: Caracterizada por defecto genético del del gen *RMRP*, transmisión por herencia autosómica recesiva, el nivel de células T varía desde una disminución severa hasta una normal y proliferación alterada de linfocitos, nivel normal de células B y nivel normal o reducido de inmunoglobulinas. Clínicamente, el paciente puede presentar enanismo, extremidades cortas con disostosis metafisaria, cabello escaso, insuficiencia de la médula ósea, autoinmunidad, susceptibilidad al linfoma y otros cánceres, alteración de la espermatogénesis y displasia neuronal del intestino.
- Displasia inmunoósea de Schimke: Caracterizada por defecto genético del gen *SMARCAL1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel disminuido de células T y nivel normal de células B e inmunoglobulinas. A nivel clínico, el paciente puede presentar baja estatura, displasia espondiloepifisaria, retraso del crecimiento intrauterino, nefropatía, infecciones bacterianas, virales y fúngicas, pueden presentar insuficiencia medular y otras características de la inmunodeficiencia severa combinada.

- Deficiencia de MYSM1: Caracterizada por defecto genético de *MYSM1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, linfopenia de células T, nivel bajo de células T naive, presencia de células B inmaduras e hipogammaglobulinemia. A nivel clínico, el paciente puede presentar baja estatura, infecciones recurrentes, insuficiencia congénita de la médula ósea, mielodisplasia, inmunodeficiencia que afecta a las células B y granulocitos, anomalías esqueléticas, cataratas y retraso en el desarrollo.
- Deficiencia de MOPD1: Caracterizada por defecto genético de *RNU4ATAC*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T, células B e inmunoglobulinas, y disminución variable de anticuerpos. A nivel clínico, el paciente puede presentar infecciones bacterianas recurrentes, linfadenopatía, displasia espondiloepifisaria, retraso del crecimiento intrauterino extremo, distrofia retiniana, dismorfismo facial y microcefalia.
- Deficiencia de EXTL3: Caracterizada por defecto genético de *EXTL3*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel reducido de células T, nivel normal de células B y disminución variable de inmunoglobulinas. A nivel clínico, el paciente puede presentar platispondilia, cifosis, displasias esqueléticas variables y retraso en el desarrollo.

b.4. Defectos del timo con anomalías congénitas adicionales

- Síndrome de Di George/velocardiofacial y síndrome de la deleción del cromosoma 22q11.2: Caracterizada por una deleción grande (3Mb) en el cromosoma 22, transmisión por herencia autosómica dominante, nivel normal o disminuido de células T, 5% tiene <1500 células T CD3/ μ L en el periodo neonatal, nivel normal de células B y nivel normal o disminuido de inmunoglobulinas. Clínicamente, el paciente puede presentar hipoparatiroidismo, malformación cardíaca conotruncal, insuficiencia velopalatal, facies anormal y discapacidad intelectual.
- Síndrome de DiGeorge/velocardiofacial: se desconoce el defecto genético y la forma de transmisión es esporádica. Se caracteriza por nivel normal o disminuido de células T e inmunoglobulinas, y nivel normal de células B. Clínicamente, el paciente puede presentar hipoparatiroidismo, malformación cardíaca conotruncal, insuficiencia velopalatina, facies anormales y discapacidad intelectual.
- Deficiencia de TBX1: Caracterizada por defecto genético de *TBX1*, transmisión por herencia autosómica dominante, niveles normales o disminuidos de células T e inmunoglobulinas, y nivel normal de células B. Clínicamente, el paciente puede presentar hipoparatiroidismo, malformación cardíaca conotruncal, insuficiencia velopalatina, facies anormal y discapacidad intelectual.
- Síndrome de CHARGE (coloboma, defectos cardíacos, atresia de coanas nasales, retardo de crecimiento y/o desarrollo, anomalía genital y/o urinaria, anomalías del oído) debido a la deficiencia de CHD7: Caracterizada por defecto genético de *CHD7*, transmisión por herencia autosómica dominante, nivel normal o disminuido de células T, la respuesta a fitohemaglutinina puede estar disminuida, nivel normal de células B, nivel normal o disminuido de inmunoglobulinas. Clínicamente, el paciente puede presentar coloboma, anomalía cardíaca, atresia de coanas, discapacidad

intelectual, anomalías genitales y del oído, malformación del sistema nervioso central (SNC) y tienen círculos de escisión del receptor de células T (TRECs) bajos.

- Síndrome de CHARGE debido a la deficiencia de SEMA3E: Caracterizada por defecto genético de *SEMA3E*, transmisión por herencia autosómica dominante, nivel de células T normal o disminuidos, la respuesta a fitohemaglutinina puede disminuir, nivel normal de células B y nivel normal o disminuido de inmunoglobulinas. A nivel clínico, el paciente puede presentar coloboma, anomalía cardíaca, atresia de coanas, retraso intelectual, anomalías genitales y auriculares, malformación del SNC, algunas son similares a inmunodeficiencia severa combinada (SCID) y tienen TRECs bajos.

- Síndrome de CHARGE con defecto genético no conocido: Caracterizada por nivel de células T normal o disminuidos, la respuesta a fitohemaglutinina puede disminuir, nivel normal de células B y nivel normal o disminuido de inmunoglobulinas. Clínicamente, el paciente puede presentar coloboma, anomalía cardíaca, atresia de coanas, discapacidad intelectual, anomalías genitales y de las orejas, malformación del SNC, algunas son similares a la SCID y tienen un TRECs bajo.

- Deficiencia de FOXP1 desnuda de hélice alada: Caracterizada por defecto genético de *FOXP1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel muy bajo de células T, nivel normal de células B y nivel disminuido de inmunoglobulinas. Clínicamente, el paciente puede presentar infecciones graves, epitelio tímico anormal, alopecia congénita, distrofia ungueal y defecto del tubo neural.

- Haploinsuficiencia de FOXP1: Caracterizada por defecto genético de *FOXP1*, transmisión por herencia autosómica dominante, linfopenia severa de células T al nacimiento y normalizada en la adultez, nivel normal o bajo de células B, infecciones virales y bacterianas recurrentes del tracto respiratorio, compromiso cutáneo (dermatitis, eccema) y distrofia de uñas.

- Síndrome de delección de 10p13-p14: Caracterizada por delección de 10p13-p14, transmisión por herencia autosómica dominante, nivel normal de células T, linfopenia en raras ocasiones y disminución de la linfoproliferación a mitógenos y antígenos, puede haber timo hipoquístico, nivel normal de células B y de inmunoglobulinas. A nivel clínico, el paciente puede presentar hipoparatiroidismo, enfermedad renal, sordera, retraso del crecimiento, dismorfismo facial, defectos cardíacos e infecciones recurrentes.

- Síndrome de delección de cromosoma 11q o síndrome de Jacobsen: Caracterizada por *11q23del*, transmisión por herencia autosómica dominante, linfopenia de células T, nivel bajo de células NK, nivel bajo de células B, memoria disminuida de células B intercaladas, hipogammaglobulinemia, pobre respuesta de anticuerpos, infecciones respiratorias recurrentes, verrugas, dismorfismo facial y retardo del crecimiento.

b.5. Síndrome hiper-IgE

- Síndrome de hiper-IgE autosómico dominante con deficiencia de STAT3 (síndrome de Job): Caracterizada por defecto genético de *STAT3*, transmisión por herencia autosómica dominante con pérdida de función, nivel normal de células T, células Th17 y T foliculares auxiliares con niveles disminuidos, nivel normal de células B

conmutadas y no conmutadas, aumento de la expresión del factor de activación de células B perteneciente a la familia TNF, alto nivel de IgE y disminución de la producción de anticuerpos específicos. Clínicamente, el paciente puede presentar dismorfismo facial como puente nasal ancho, infecciones bacterianas (forúnculos y abscesos pulmonares, neumatoceles) debidas a *Staphylococcus aureus*, aspergilosis pulmonar, infección por *Pneumocystis jirovecii*, eccema, candidiasis mucocutánea, articulaciones hiperextensibles, osteoporosis y fracturas óseas, escoliosis, retención de dientes primarios, formación de aneurismas coronarios y cerebrales.

- Deficiencia de receptor de IL-6: Caracterizada por defecto genético de *IL6R*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal o aumentado de células T, respuesta normal a mitógenos, nivel y memoria normal de células B, memoria reducida de células B intercaladas, nivel normal o disminuida de IgM, G y A, nivel muy bajo de IgE, producción baja de anticuerpos específicos, infecciones piógenas recurrentes, abscesos fríos y nivel alto de IL-6 circulante.

- Deficiencia del transductor de señal IL-6: Caracterizada por defecto genético de *IL6ST*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel bajo de células Th17, nivel bajo de células B de memoria intercaladas y no intercaladas, nivel alto de IgE, afección variable de la producción de anticuerpos específicos, infecciones bacterianas, abscesos, eccema, abscesos pulmonares, neumatoceles, fracturas óseas, escoliosis, retención de dientes primarios y craneosinostosis.

- Deficiencia de ZNF341: Caracterizada por defecto genético de *ZNF341*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel bajo de células Th17, nivel bajo de células NK, nivel normal y memoria reducida de células B, respuesta alterada a citoquinas que activan STAT3, nivel elevado de IgE y G, producción disminuida de anticuerpos específicos, dismorfismo facial leve, eccema de aparición temprana, infecciones bacterianas, abscesos, infección respiratoria bacteriana recurrente, abscesos pulmonares y neumatoceles, articulaciones hiperextensibles, fracturas óseas y retención de dientes primarios.

- Deficiencia de ERBIN: Caracterizada por defecto genético de *ERBB2IP*, transmisión por herencia autosómica dominante, nivel elevado de células T reguladoras, nivel normal de células B, incremento moderado de IgE, infecciones respiratorias recurrentes, susceptibilidad a *S. aureus*, eccema, articulaciones hiperextensibles, escoliosis y aneurismas en algunos pacientes.

- Deficiencia de TGFBR o síndrome de Loeys-Dietz: Caracterizada por defecto genético de *TGFBR1* o *TGFBR2*, transmisión por herencia autosómica dominante, nivel normal de células T y células B, nivel elevado de IgE, infecciones respiratorias recurrentes, eccema, alergia alimentaria, articulaciones hiperextensibles, escoliosis, retención de dientes primarios y aneurisma aórtico.

- Síndrome de Comel-Netherton: Caracterizada por defecto genético de *SPINK5*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T, nivel bajo de células B conmutadas y no conmutadas, niveles altos de IgE e IgA, y anticuerpos disminuidos de forma variable. Clínicamente, el paciente puede presentar ictiosis congénita, pelo de bambú, diátesis atópica, aumento de infecciones bacterianas y retraso de crecimiento.

- Deficiencia de PMG3: Caracterizada por defecto genético de *PGM3*, transmisión por herencia autosómica recesiva, niveles bajos de células TCD8 y CD4, nivel bajo y memoria deficiente de células, nivel normal o elevado de IgG e IgA, nivel elevado de IgE y eosinofilia. A nivel clínico, el paciente puede presentar atopía severa, autoinmunidad, infecciones bacterianas y virales, anomalías esqueléticas (baja estatura, bradidactilia, rasgos faciales dimórficos), discapacidad intelectual, deterioro cognitivo e hipomielinización.
- Deficiencia de CARD11: Caracterizada por defecto genético de *CARD11*, transmisión por herencia autosómica dominante con pérdida de función, nivel normal de células T, alteración en la activación y proliferación de células T, nivel normal o bajo de células B, nivel elevado de IgE, pobre producción de anticuerpos específicos y activación alteradas de las vías NF- κ B y mTORC1. A nivel clínico, presentan atopia variable, eccema, alergias alimentarias, eosinofilia, infección viral cutánea, infecciones respiratorias recurrente y linfoma.

b.6. Defecto de la vitamina B12 y metabolismo de folato

- Deficiencia de transcobalamina 2: Caracterizada por defecto genético de *TNC2*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T, nivel variable de células B y bajo nivel de inmunoglobulinas. A nivel clínico, el paciente puede presentar anemia megaloblástica, pancitopenia y si no se trata durante períodos prolongados resulta en discapacidad intelectual.
- Deficiencia de SLC46A1 / PCFT que causa malabsorción hereditaria de folato: Caracterizada por defecto genético de *SLC46A1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, se caracteriza por número y perfil de activación variables de células T, número variable de células B y nivel bajo de inmunoglobulinas. Clínicamente, el paciente puede presentar anemia megaloblástica, si no se trata durante períodos prolongados resulta en discapacidad intelectual.
- Deficiencia de metileno-tetrahidrofolato deshidrogenasa 1: Caracterizada por defecto genético de *MTHFD1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, baja producción tímica de células T, proliferación normal in vitro de células T, bajo número de células B, respuesta disminuida de anticuerpos a antígenos de tipo polisacárido. Clínicamente, el paciente puede presentar infección bacteriana recurrente, infección por *Pneumocystis jirovecii*, anemia megaloblástica, neutropenia, convulsiones, discapacidad intelectual y sensibilidad al folato.

b.7. Displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia (EDA - ID)

- EDA-ID debido a la deficiencia de NEMO/IKBKG: Caracterizada por defecto genético de *NEMO (IKBKG)*, transmisión por herencia ligada al cromosoma X, número normal o disminuido de células T y activación defectuosa de receptores de células T, nivel normal y memoria pobre de células B, IgA e IgM elevadas en algunos pacientes, respuesta deficiente o ausente de anticuerpos contra antígenos polisacáridos. Clínicamente, el paciente puede presentar displasia ectodérmica anhidrótica, diversas

infecciones (bacterias, micobacterias, virus y hongos), colitis, dientes cónicos, defectos variables de la piel, el cabello y los dientes, y disfunción de los monocitos.

- EDA-ID con mutación con ganancia de función de IKBA: Caracterizada por defecto genético de *IKBA (NFKBIA)*, transmisión por herencia autosómica dominante con ganancia de función, nivel normal de células T, activación defectuosa de receptores de células T, número normal y memoria alterada de células B, activación alterada de receptores de células B, IgG e IgA con niveles bajos, nivel alto de IgM, respuesta pobre o ausente de los anticuerpos contra antígenos de polisacáridos. A nivel clínico, el paciente puede presentar displasia ectodérmica anhidrótica, diversas infecciones (bacterias, micobacterias, virus y hongos), colitis, defectos variables de la piel, cabello y dientes.

- EDA-ID debido a mutación con ganancia de función de IKBKB: Caracterizada por defecto genético de *IKBKB*, transmisión por herencia autosómica dominante con ganancia de función, nivel bajo de células T, activación defectuosa mediada por receptores de células T, nivel normal y pobre función de células B, nivel bajo de inmunoglobulinas, infecciones virales, bacterianas y fúngicas recurrentes y defectos ectodérmicos variables.

b.8. Defectos de los canales de calcio

- Deficiencia de ORAI-1: Caracterizada por defecto genético de *ORAI-1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, activación defectuosa los receptores de células T, y nivel normal de células B e inmunoglobulinas. Clínicamente, el paciente puede presentar autoinmunidad, displasia ectodérmica anhidrótica y miopatía no progresiva.

- Deficiencia STIM1: Caracterizada por defecto genético de *STIM1*, transmisión por autosomía recesiva, nivel normal y activación defectuosa de células T mediada por receptores de células T, y número normal de células B e inmunoglobulinas. A nivel clínico, el paciente puede presentar autoinmunidad, enfermedad diarreica aguda y miopatía no progresiva.

b.9. Otros

- Deficiencia de purina nucleósido fosforilasa: Caracterizada por el defecto genético de *PNP*, transmisión autosómica dominante, disminución progresiva de células T, nivel normal de células B y nivel normal o bajo de inmunoglobulinas. Clínicamente, el paciente puede presentar anemia hemolítica autoinmune y deterioro neurológico.

- Inmunodeficiencia con atresias intestinales múltiples: Caracterizada por defecto genético de *TTC7A*, transmisión por autosomía recesiva, número variable de células T, nivel normal o bajo de células B y nivel bajo de IgG, IgM e IgA. A nivel clínico, el paciente puede presentar infecciones bacterianas, virales y fúngicas, atresias intestinales múltiples, a menudo con polihidramnios intrauterinos y muerte prematura.

- Enfermedad venooclusiva hepática con inmunodeficiencia: Caracterizada por defecto genético de *SP110*, transmisión por autosomía recesiva, nivel normal de células T, nivel normal y alteración de memoria de células B, nivel bajo de IgG, IgA e IgM, y ausencia de centros germinales y células plasmáticas de tejido. Clínicamente,

el paciente puede presentar enfermedad venooclusiva hepática, susceptibilidad a neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, citomegalovirus, *Candida*, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia y leucodistrofia cerebroespinal.

- Síndrome trico-hepato-entérico: Caracterizada por defecto genético de *TTC37* o *SKIV2L*, transmisión por herencia autosómica recesiva, producción alterada de IFN- γ , número variable de células B de memoria intercaladas, hipogammaglobulinemia, puede haber respuesta baja de anticuerpos, infecciones respiratorias, característica facial dismórfica, diarrea de inicio temprano intratable, cirrosis hepática y anomalías de plaquetas.
- Deficiencia de BCL11B: Caracterizada por defecto genético de *BCL11B*, transmisión por herencia autosómica dominante, nivel bajo y pobre proliferación de células T, nivel normal de células B e inmunoglobulinas, anomalías congénitas, diente neonatal, facies dismórficas, ausencia de cuerpo calloso y deficiencia neurocognitiva.
- Síndrome de Vici por deficiencia de EPG5: Caracterizada por el defecto en el gen *EPG5*, transmisión por autosomía recesiva, depleción profunda de células CD4, defecto de células B, disminución de inmunoglobulinas (particularmente IgG2), agenesia del cuerpo calloso, cataratas, miocardiopatía, hipopigmentación cutánea, discapacidad intelectual, microcefalia, infecciones recurrentes y candidiasis mucocutánea crónica.
- Deficiencia HOIL1: Caracterizada por defecto genético de *HOIL1* (*RBCK1*), número normal de células T, nivel normal de células B y respuesta deficiente de anticuerpos a antígenos polisacáridos. Clínicamente, el paciente puede presentar infecciones bacterianas, autoinflamación y amiloidosis.
- Deficiencia de HOIP: Caracterizada por defecto genético de *RNF31*, número normal de células T, nivel normal de células B y disminución de la memoria células B y nivel disminuido de inmunoglobulinas. A nivel clínico, el paciente puede presentar infecciones bacterianas, autoinflamación, amiloidosis y linfangiectasia.
- Síndrome de Hennekam-linfangiectasia-linfedema debido a la deficiencia de CCBE1: Caracterizada por defecto genético de *CCBE1*, nivel bajo o variable de células T y B, y nivel bajo de inmunoglobulinas. Clínicamente, el paciente puede presentar linfangiectasia, linfedema con anomalías faciales y otras características dismórficas.
- Síndrome de Hennekam-linfangiectasia-linfedema debido a la deficiencia de FAT4: Caracterizada por defecto genético de *FAT4*, nivel bajo o variable de células T y B, y bajo nivel de inmunoglobulinas. Clínicamente, el paciente puede presentar linfangiectasia y linfedema con anomalías faciales, y otras características dismórficas.
- Activación de mutaciones de novo en el factor nuclear eritroide 2: Caracterizada por defecto genético de *NFE2L2*, transmisión por herencia autosómica dominante, memoria reducida de células B intercaladas, hipogammaglobulinemia, respuesta disminuida de anticuerpos, infección respiratorias y cutáneas recurrentes, retardo del crecimiento, desarrollo retardado, lesiones cerebrales de la sustancia blanca, nivel elevado de homocisteína y expresión incrementada de genes de respuesta a estrés.
- Deficiencia de STAT5b: Caracterizada por defecto genético de *STAT5B*, células T modestamente disminuidas y células B e inmunoglobulinas normales en número.

Clínicamente, el paciente puede presentar enanismo insensible a la hormona de crecimiento normal, características dismórficas, eccema, neumonitis intersticial linfocítica y autoinmunidad.

- Síndrome de Kabuki 1 por deficiencia de KMT2D: Caracterizada por defecto genético de *KMT2D* (*MLL2*), nivel normal de células T y B, nivel bajo de IgA y se presenta con nivel bajo de IgM ocasionalmente. A nivel clínico, el paciente puede presentar anomalías típicas de la cara, paladar hendido o arqueado alto, anomalías esqueléticas, baja estatura, discapacidad intelectual, defectos cardíacos congénitos e infecciones recurrentes (otitis media, neumonía) en el 50% de los pacientes. La autoinmunidad puede estar presente.
- Síndrome de Kabuki 2 debido a deficiencia de KDM6A: Caracterizada por defecto genético de *KDM6A*, transmisión por herencia ligada al cromosoma X (las mujeres pueden verse afectadas), nivel normal de células T y B, nivel bajo de IgA y nivel bajo de IgG ocasionalmente.
- Deficiencia de KMT2A o síndrome de Wiedemann-Steiner: Caracterizada por *KMT2A*, transmisión por herencia autosómica dominante, nivel normal de células T, memoria disminuida de células B intercaladas y no intercaladas, hipogammaglobulinemia, respuesta disminuida de anticuerpos, infecciones respiratorias, estatura corta, hipertelorismo, codo velludo, desarrollo retardado y alteración intelectual.

c. Deficiencia predominante de anticuerpos

c.1. Reducción severa de todos los isotipos de inmunoglobulinas séricas con células B profundamente disminuidas o ausentes, agammaglobulinemia

- Deficiencia de tirosina quinasa de Bruton, agammaglobulinemia ligada al cromosoma X: Caracterizada por defecto genético de *BTK*, transmisión por herencia ligada al cromosoma X, todos los isotipos de inmunoglobulinas disminuyen en la mayoría de los pacientes; sin embargo, algunos pacientes tienen inmunoglobulinas detectables. A nivel clínico, el paciente puede presentar infecciones bacterianas severas y número normal de pro-células B.
- Deficiencia de cadena pesada μ : Caracterizada por defecto genético de *GHM* y transmisión por herencia autosómica recesiva. En cuanto a las inmunoglobulinas, los pacientes muestran disminución de todos los isotipos. A nivel clínico, un paciente con este trastorno cursa con infecciones bacterianas severas y presenta número normal de pro-células B.
- Deficiencia de $\lambda 5$: Caracterizada por defecto genético de *IGLL1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel bajo de todos los isotipos de las inmunoglobulinas. A nivel clínico, el paciente es susceptible a infecciones bacterianas severas y presenta número normal de pro-células B.
- Deficiencia de Ig- α : Caracterizada por defecto genético de *CD79A*, transmisión autosómica recesiva, disminución de todos los isotipos de inmunoglobulinas. A nivel clínico, el paciente muestra susceptibilidad a infecciones bacterianas severas y presenta número normal de pro-células B.

- Deficiencia de Ig- β : Caracterizada por defecto genético de *CD79B*, transmisión por herencia autosómica recesiva, disminución de todos los isotipos de inmunoglobulinas. A nivel clínico, los pacientes son susceptibles a padecer de infecciones bacterianas severas y presentan números normales de pro-células B
- Deficiencia de BLNK: Caracterizada por defecto genético de *BLNK* y transmisión por herencia autosómica recesiva. A nivel laboratorial, todos los isotipos de inmunoglobulinas disminuyen. Clínicamente, el paciente es susceptible a infecciones bacterianas severas, así mismo presenta número normal de pro-células B.
- Deficiencia de p85: Caracterizada por defecto genético de *PIK3R1* y transmisión por herencia autosómica recesiva. A nivel laboratorial, todos los isotipos de inmunoglobulinas disminuyen. A nivel clínico, el paciente puede presentar infecciones bacterianas severas y pro-células B disminuidas o ausentes.
- Deficiencia del factor de transcripción E47: Caracterizada por defecto genético de *TCF3* y transmisión por herencia autosómica dominante o recesiva. A nivel laboratorial, se muestra que todos los isotipos de inmunoglobulinas están disminuidos. A nivel clínico, los pacientes son susceptibles a infecciones bacterianas recurrentes. El de transmisión por herencia autosómica recesiva manifiesta infecciones bacterianas severas y recurrentes y dificultad para ganar peso.
- Deficiencia de SLC39A7: Caracterizada por defecto de *SLC39A7*, transmisión por herencia autosómica recesiva, disminución de todos los isotipos de inmunoglobulinas, inicio temprano de infecciones, dermatosis ampollosas, dificultad para ganar peso y trombocitopenia.
- Síndrome de Hoffman/ deficiencia de TOP2B: Caracterizada por defecto genético de *TOP2B*, transmisión por herencia autosómica dominante, disminución de todos los isotipos de inmunoglobulinas, infecciones recurrentes, dismorfismo facial y anomalías en extremidades.

c.2. Reducción severa de al menos 2 isotipos de inmunoglobulinas séricas con un número normal o bajo de células B, fenotipo de inmunodeficiencia común variable

- Inmunodeficiencia común variable sin defecto genético especificado: Caracterizada por defecto genético desconocido, transmisión por herencia variable, niveles bajos de IgG e IgA, mientras que la IgM puede tener nivel bajo en algunos pacientes. A nivel clínico, se presentan infecciones recurrentes, algunos tienen linfoproliferación policlonal, citopenias autoinmunes y/o enfermedad granulomatosa.
- Síndrome de p110 δ activado: puede ser por mutación de *PIK3CD* con ganancia de función o mutación de *PIK3R1*.
- Mutación de *PIK3CD*: Caracterizada por defecto genético de *PIK3CD* manifestada con ganancia de función y transmisión por herencia autosómica dominante. A nivel laboratorial, se muestra que todos los isotipos de inmunoglobulinas están disminuidos. Clínicamente, se caracteriza por susceptibilidad a infecciones bacterianas severas y a las infecciones por el virus de Epstein Barr, y las pro-células B se encuentran disminuidas o ausentes.
- Mutación de K3R1: Caracterizada por defecto genético de *PIK3R1* y transmisión por herencia autosómica dominante. A nivel laboratorial, se muestra que todos los isotipos de inmunoglobulinas disminuyen. Clínicamente, se caracteriza por susceptibilidad a infecciones bacterianas severas, número bajo de células B de memoria, incremento

de células B transicionales, linfadenopatía/esplenomegalia, linfoproliferación, linfoma y retardo del desarrollo.

- Mutación con pérdida de función de PTEN: Caracterizada por defecto genético de *PTEN*, transmisión por herencia autosómica dominante, nivel bajo de inmunoglobulinas. A nivel clínico, el paciente puede presentar linfoproliferación y autoinmunidad.

- Deficiencia de CD19: Caracterizada por defecto genético de *CD19*, transmisión por herencia autosómica recesiva, niveles bajo de las IgG, A y M. Clínicamente, los pacientes son susceptibles a infecciones recurrentes y pueden presentar glomerulonefritis.

- Deficiencia de CD81: Caracterizada por defecto genético de *CD81* y transmisión autosómica recesiva, nivel bajo de la IgG, y nivel variable de IgA e IgM. A nivel clínico, los pacientes son susceptibles a infecciones recurrentes y pueden desarrollar glomerulonefritis.

- Deficiencia de CD20: Caracterizada por defecto genético de *MS4A1* y transmisión por herencia autosómica recesiva. Los niveles de IgG se encuentran bajas, mientras que las IgM e IgA pueden estar normales o elevadas. Clínicamente, el paciente presenta susceptibilidad a infecciones recurrentes.

- Deficiencia de CD21: Caracterizada por defecto genético de *CR2* y transmisión por herencia autosómica recesiva. El nivel de IgG es bajo y la respuesta antineumocócica se encuentra alterada. A nivel clínico, el paciente es susceptible a infecciones recurrentes.

- Deficiencia de TACI: Caracterizada por defecto genético de *TNFRSF13B (TACI)* y transmisión por herencia autosómica dominante o recesiva. Los niveles de IgG, IgA e IgM se muestran bajos. La expresión clínica es variable.

- Deficiencia TWEAK: Caracterizada por defecto genético de *TNFSF12* y transmisión por herencia autosómica dominante. Los niveles de IgM e IgA se encuentran disminuidos y los anticuerpos antineumocócicos están ausentes. A nivel clínico, el paciente es susceptible de padecer neumonía, infecciones bacterianas, verrugas, trombocitopenia y neutropenia.

- Deficiencia de TRNT1: Caracterizada por defecto genético de *TRNT1* y transmisión por herencia autosómica recesiva. A nivel laboratorial, se observa deficiencia de células B e hipogammaglobulinemia. Clínicamente, el paciente puede presentar anemia sideroblástica congénita, sordera y retraso en el desarrollo.

- Deficiencia de NFKB1: Caracterizada por defecto genético de *NFKB1* y transmisión por herencia autosómica dominante. Los niveles de IgG, IgM, IgA y células B pueden estar normales o disminuidos, mientras que las células B de memoria se encuentran disminuidas. Clínicamente, el paciente es susceptible a infecciones sinopulmonares recurrentes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, proliferación del virus Epstein Barr, citopenias autoinmunes, alopecia y tiroiditis autoinmune.

- Deficiencia de NFKB2: Caracterizada por defecto genético de *NFKB2* y transmisión por herencia autosómica dominante. Los niveles séricos de IgG, A, M y células B se encuentran disminuidos. A nivel clínico, el paciente puede presentar infecciones sinopulmonares recurrentes, alopecia y endocrinopatías.

- Deficiencia de IKAROS: Caracterizada por defecto genético de *IKZF1* y transmisión por herencia autosómica recesiva. Los niveles de IgG, IgA e IgM se encuentran bajos, mientras que el nivel de células B puede estar normal o bajo, estos disminuyen

potencialmente con la edad. Clínicamente, el paciente es susceptible a infecciones sinopulmonares recurrentes.

- Deficiencia del receptor BAFF: Caracterizada por defecto genético de *TNFRSF13C* (*BAFF-R*) y transmisión por herencia autosómica recesiva. A nivel laboratorial, los niveles de IgG e IgM están bajos. Así mismo, la expresión clínica es variable.
- Deficiencia de glucosidasa de mannosil-oligosacárido: Caracterizada por defecto genético de *MOGS* (*GCS1*) y transmisión por herencia autosómica recesiva. A nivel laboratorial, se observa severa hipogammaglobulinemia. Clínicamente, el paciente muestra susceptibilidad a infecciones bacterianas y virales, y enfermedad neurológica grave, también conocida como trastorno congénito de la glicosilación tipo IIb (CDG-IIb).
- Deficiencia de IRF2BP2: Caracterizada por defecto genético de *IRF2BP2* y transmisión por herencia autosómica dominante. A nivel laboratorial, el paciente puede presentar hipogammaglobulinemia y ausencia de IgA. Clínicamente, es susceptible a infecciones recurrentes, posible autoinmunidad y enfermedad inflamatoria.
- Deficiencia de ATP6AP1: Caracterizada por defecto genético de *ATP6AP1* y transmisión por herencia ligado al cromosoma X. A nivel laboratorial, se muestran hallazgos variables de inmunoglobulina. Por otro lado, el paciente puede presentar hepatopatía, leucopenia y nivel de cobre bajo.
- Deficiencia de ARHGEF1: Caracterizada por defecto genético de *ARHGEF1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, hipogammaglobulinemia, falta de anticuerpos e infecciones bacterianas severas.
- Deficiencia de SH3KBP1: Caracterizada por defecto genético de *SH3KBP1*, transmisión por herencia ligada al cromosoma X, nivel bajo de IgM y G, pérdida de anticuerpos, infecciones recurrentes y bronquiectasias.
- Deficiencia de RAC2: Caracterizada por defecto genético de *RAC2*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel bajo de IgG, A y M, nivel normal o bajo de células B, respuesta reducida de anticuerpos frente a vacunación, infecciones sinopulmonares recurrentes, deficiencia selectiva de IgA, glomerulonefritis postestreptocócica y urticaria.

c.3. Reducción severa de IgG e IgA en suero con IgM normal/elevada y número normal de células B, hiper IgM

- Deficiencia de AID: Caracterizada por defecto genético de *AICDA*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel bajo de IgG e IgA, y nivel aumentado de IgM. A nivel clínico, el paciente es susceptible a infecciones bacterianas y presenta ganglios linfáticos y centros germinales de mayor tamaño.
- Deficiencia de UNG: Caracterizada por defecto genético de *UNG*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel bajo de IgG e IgA, y nivel aumentado de IgM. A nivel clínico, el paciente puede presentar nódulos linfáticos agrandados y centros germinales.
- INO80: Caracterizada por defecto genético de *INO80*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel bajo de IgG e IgA, y nivel aumentado de IgM. Clínicamente, el paciente muestra susceptibilidad a infecciones bacterianas severas.
- MSH6: Caracterizada por defecto genético de *MSH6*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel variable de IgG, nivel aumentado de IgM en algunos, nivel

normal de células B, memoria pobre de células B conmutadas, defectos en el cambio de clase de inmunoglobulina y defectos de hipermutación somática. Así mismo, el paciente puede haber tenido historial familiar o personal de cáncer.

c.4. Deficiencia de isotipo, cadena ligera o funcional de inmunoglobulinas con números normales de células B generalmente

- Mutaciones y deleciones de la cadena pesada de inmunoglobulinas: Caracterizada por mutación o deleción cromosómica en 14q32, transmisión por herencia autosómica recesiva. Una o más subclases IgG y/o IgA, así como IgE pueden estar ausentes. Clínicamente, esta enfermedad puede ser asintomática.
- Deficiencia de la cadena Kappa: Caracterizada por defecto genético de *IGKC* y transmisión por herencia autosómica recesiva. A nivel laboratorial, todas las inmunoglobulinas tienen cadena ligera lambda. El paciente no presenta síntomas.
- Deficiencia de subclases aislada de IgG: Caracterizada por defecto genético desconocido y reducción en una o más subclases de IgG. A nivel clínico, el paciente es usualmente asintomática, una minoría puede tener poca respuesta de anticuerpos a antígenos específicos e infecciones virales/bacterianas recurrentes.
- Deficiencia de subclases de IgG con deficiencia de IgA: Caracterizada por defecto genético desconocido, nivel bajo de IgA y disminución en una o más subclases de IgG. Clínicamente, el paciente es susceptible a infecciones bacterianas recurrentes.
- Deficiencia selectiva de IgA: Caracterizada por defecto genético desconocido y nivel muy bajo o ausencia de IgA con otros isotipos normales. A nivel clínico, el paciente muestra susceptibilidad a infecciones bacterianas y autoinmunidad ligeramente aumentada.
- Deficiencia específica de anticuerpos con niveles normales de inmunoglobulina y células B normales: Caracterizada por defecto genético desconocido, nivel normal de inmunoglobulina y capacidad reducida para producir anticuerpos contra antígenos específicos.
- Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia: Caracterizada por defecto genético desconocido, niveles bajos de IgG e IgA con capacidad normal para producir anticuerpos contra antígenos de vacunas y riesgo bajo a infecciones significativas generalmente.
- Mutación con ganancia de función de *CARD11*: Caracterizada por defecto genético de *CARD11* y transmisión por herencia autosómica dominante. A nivel laboratorial, el número de células B se encuentra alto debido a la activación constitutiva de NF- κ B. Clínicamente, el paciente puede presentar esplenomegalia, linfadenopatía y mala respuesta a la vacuna.
- Deficiencia selectiva de IgM: Caracterizada por defecto genético desconocido y ausencia de IgM. Clínicamente, el paciente puede presentar infecciones neumocócicas y/o bacterianas.

d. Enfermedades de desregulación inmune

d.1. Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (síndromes de FHL)

- Deficiencia de perforina: Caracterizada por defecto del gen *PRF1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, aumento de las células T activadas, nivel normal de células B, ausencia de células NK y actividad citotóxica reducida de linfocito T citolíticas. Clínicamente, se caracteriza por fiebre, hepatoesplenomegalia, linfohistiocitosis hemofagocítica, citopenias.
- Deficiencia de UNC13D / Munc13-4: Caracterizada por defecto del gen *UNC13D*, transmisión por herencia autosómica recesiva, aumento de las células T activadas, nivel normal y baja funcionalidad de células B debido a la ausencia de actividad de células NK y células T citolíticas. Clínicamente, se caracteriza por fiebre, hepatoesplenomegalia, citopenias y linfohistiocitosis hemofagocítica.
- Deficiencia de sintaxina 11: Caracterizada por defecto del gen *STX11*, transmisión por herencia autosómica recesiva, aumento de las células T activadas, nivel normal de células B en circulación y disminución de la actividad de células NK. Clínicamente, el paciente puede cursar con fiebre, hepatoesplenomegalia, linfohistiocitosis hemofagocítica y citopenias.
- Deficiencia de STXBP2 / Munc18-2: Caracterizada por defecto del gen *STXBP2*, transmisión por herencia autosómica recesiva o dominante, aumento de las células T activadas, nivel normal de células B en circulación, actividad disminuida de células NK y células T citolíticas. Clínicamente, el paciente puede cursar con fiebre, hepatoesplenomegalia, linfohistiocitosis hemofagocítica, citopenias y enteropatía.
- Deficiencia de FAAP24: Caracterizada por el defecto genético del gen *FAAP24*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel elevado de células T activadas y nivel normal de células B en circulación, fallo en la eliminación de las células B transformadas por el virus de Epstein-Barr, función linfoproliferativa normal de células NK y propensión a la enfermedad linfoproliferativa impulsada por infección por el virus de Epstein-Barr.
- Deficiencia de SLC7A7: Caracterizada por defecto genético de *SLC7A7*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T y B, respuesta hiperinflamatoria de macrófagos, función normal de células NK, intolerancia de la proteína lisinoúrica, tendencia al sangrado y proteinosis alveolar.

d.2. Síndromes de linfohistiocitosis hemofagocítica familiar con hipopigmentación

- Síndrome de Chediak-Higashi: Caracterizada por defecto genético se del gen *LYST*, transmisión por herencia autosómica recesiva, aumento de las células T activadas, nivel normal de células B en circulación, disminución de las actividades de las células NK y las células T citolíticas. Clínicamente, el paciente puede presentar albinismo parcial, infecciones recurrentes, fiebre, hepatoesplenomegalia,

linfohistiocitosis hemofagocítica, lisosomas gigantes, neutropenia, citopenias, tendencia hemorrágica y disfunción neurológica progresiva.

- Síndrome de Griscelli tipo 2: Caracterizada por defecto genético del gen *RAB27A*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T y B, disminución de la actividad de las células NK y células T citolíticas. Clínicamente, el paciente puede presentar albinismo parcial, fiebre, hepatoesplenomegalia, linfohistiocitosis hemofagocítica y citopenia.
- Síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 2: Caracterizada por defecto genético de *AP3B1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T y B en circulación, disminución de las actividades de las células NK y células T citolíticas. Clínicamente, el paciente tiene mayor propensión a presentar albinismo parcial, infecciones recurrentes, fibrosis pulmonar, aumento del sangrado, neutropenia y linfohistiocitosis hemofagocítica.
- Síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 10: Caracterizada por defecto genético de *AP3D1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T y B en circulación, disminución de las actividades de las células NK y células T citolíticas. Clínicamente, las personas con este trastorno tienen mayor propensión a presentar albinismo oculocutáneo, neutropenia grave, infecciones recurrentes, convulsiones, pérdida de la audición y retraso del desarrollo neurológico.

d.3. Defectos de las células T reguladoras

- IPEX, desregulación inmune, poliendocrinopatía, enteropatía ligada al cromosoma X: Caracterizada por defecto de *FOXP3*, transmisión hereditaria ligada al cromosoma X, nivel normal de células T y B en circulación, deficiencia y/o función alterada de células T CD4, CD25, FOXP3 (células T reguladoras), y nivel elevado de IgE e IgA. Clínicamente, el paciente puede presentar enteropatía autoinmune, diabetes de inicio temprano, tiroiditis, anemia hemolítica, trombocitopenia y eccema.
- Deficiencia de CD25: Caracterizada por defecto del gen *IL2RA*, transmisión hereditaria autosómica recesiva, nivel normal o disminuido de células T, nivel normal de células B, ausencia de células T CD4 y CD25, función alterada de células T reguladoras. Clínicamente, el paciente puede presentar linfoproliferación, autoinmunidad y proliferación alterada de células T.
- Deficiencia de CD122: Caracterizada por defecto genético de *IL2RB*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel aumentado de células T CD8+, nivel bajo de células T reguladoras, incremento de células B de memoria, expresión disminuida de $IL2R\beta$, señal desregulada en respuesta a IL2/IL15 e incremento de células NK inmaduras.
- Deficiencia de CTLA4 (ALPSV): Caracterizada por defecto de *CTLA4*, transmisión hereditaria autosómica dominante, bajo nivel de células B y T, y función disminuida de T reguladoras. Clínicamente, el paciente puede presentar citopenias autoinmunes, enteropatía, enfermedad pulmonar intersticial e infiltración linfocítica extra-linfoidea e infecciones recurrentes.

- Deficiencia de LRBA: Caracterizada por defecto de *LRBA*, transmisión autosómica recesiva, número normal o disminuido de células T CD4 y desregulación de células T, nivel normal o disminuido de células B, nivel bajo de IgG e IgA. Clínicamente, el paciente puede presentar infecciones recurrentes, enfermedad inflamatoria intestinal, autoinmunidad e infecciones por virus de Epstein-Barr.
- Deficiencia de DEF6: Caracterizada por defecto genético de *DEF6*, transmisión autosómica recesiva, linfopenia leve de células CD4+ Y CD8+, número normal o bajo de células B, función alterada de células T reguladoras, enteropatía, hepatoesplenomegalia, cardiomiopatía e infecciones recurrentes.
- Mutación de STAT3 con ganancia de función: Caracterizada por defecto genético de *STAT3*, transmisión por herencia autosómica dominante, nivel bajo de células T y B, señalización mejorada de STAT3, aumento de la diferenciación de células Th17, disminución y función alterada de células T reguladoras. Clínicamente, el paciente puede presentar linfoproliferación, autoinmunidad de órganos sólidos e infecciones recurrentes.
- Deficiencia de BACH2: Caracterizada por defecto del gen *BACH2*, transmisión autosómica dominante, linfopenia progresiva de células T, problemas en el desarrollo de la célula B de memoria y haploinsuficiencia para un factor de transcripción de especificación de linaje. Clínicamente, el paciente puede presentar colitis linfocítica e infecciones sinopulmonares.
- Deficiencia de FERMT1: Caracterizada por defecto genético de *FERMT1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T y B, acumulación intracelular de IgG, M, A y complemento 3 en cuerpos coloides bajo la membrana basal, ampollas congénitas, atrofia cutánea, fotosensibilidad, fragilidad cutánea y escaldaduras.

d.4. Autoinmunidad con o sin linfoproliferación

- APECED (APS-1), poliendocrinopatía autoinmune con candidiasis y distrofia ectodérmica: Caracterizada por defecto genético de *AIRE*, transmisión por herencia autosómica dominante o recesiva y nivel normal de células T y B. El gen *AIRE* sirve como punto de control en el timo para la selección negativa de células T autorreactivas y para la generación de T reguladoras. Clínicamente, el paciente puede presentar autoinmunidad, hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal, diabetes, disfunción gonadal y otras anormalidades endocrinas, candidiasis mucocutánea crónica, hipoplasia del esmalte dental, enteropatía por alopecia areata y anemia perniciosa.
- Deficiencia de ITCH: Caracterizada por defecto de *ITCH*, transmisión por herencia autosómica recesiva y nivel no elevado de células T y B. La deficiencia de ITCH puede causar desregulación inmune al afectar la inducción de anergia en las células T efectoras autorreactivas y la generación de T reguladoras. Clínicamente, el paciente puede presentar enfermedad pulmonar crónica de inicio temprano (neumonitis intersticial), autoinmunidad (tiroiditis, diabetes mellitus tipo I, diarrea crónica /

enteropatía y hepatitis), retraso del crecimiento, retraso en el desarrollo y rasgos faciales dismórficos.

- Deficiencia de Tripeptidil-peptidasa II: Caracterizada por defecto del gen *TPP2*, transmisión por herencia autosómica recesiva y disminución del nivel de células T y B. La deficiencia de TPP2 resulta en inmunosenescencia prematura y desregulación inmune. Clínicamente, el paciente puede presentar linfoproliferación variable, citopenias autoinmunes severas, hipergammaglobulinemia e infecciones recurrentes.
- Ganancia de función de JAK1: Caracterizada por defecto del gen *JAK1*, transmisión hereditaria autosómica dominante con ganancia de función, el nivel de células T y B no ha sido evaluada, hiperactividad del gen *JAK1*, hepatoesplenomegalia, eosinofilia, enteritis eosinofílica, enfermedad tiroidea, crecimiento deficiente e infecciones virales.
- Deficiencia de prolidasa: Caracterizada por defecto de *PEPD*, transmisión hereditaria autosómica recesiva, nivel normal de células T y B, y defecto funcional de peptidasa D. Clínicamente, el paciente puede presentar autoanticuerpos comunes, úlceras crónicas de la piel, eccema e infecciones.

d.5. Síndrome linfoproliferativo autoinmune (síndrome de Canale-Smith)

- Síndrome linfoproliferativo autoinmune-FAS: Caracterizada por defecto genético de *TNFRSF6*, transmisión hereditaria autosómica dominante o recesiva, aumento del receptor de células TCD4-CD8- α/β -doble negativo, nivel normal y pobre memoria de células B, defecto de apoptosis mediado por FAS, IgG e IgA con nivel normal o aumentado y aumento del ligando de Fas (FasL) e IL-10 en suero. Clínicamente, el paciente puede presentar esplenomegalia, adenopatías, citopenias autoinmunes y aumento del riesgo de linfoma.
- Síndrome linfoproliferativo autoinmune-FASLG: Caracterizada por defecto del gen *FASLG*, transmisión hereditaria autosómica recesiva, aumento del receptor de células TCD4 CD8 α/β doble negativo, nivel normal de células B, defecto de apoptosis mediado por FAS y el FasL soluble no está elevado. Clínicamente, el paciente puede presentar esplenomegalia, adenopatías, citopenias autoinmunes y lupus eritematoso sistémico.
- Síndrome linfoproliferativo autoinmune -caspasa 10: Caracterizada por defecto genético de *CASP10*, transmisión autosómico dominante, aumento del receptor de células TCD4-CD8- α/β -doble negativo, nivel normal de células B y apoptosis linfocítica defectuosa. A nivel clínico, el paciente puede presentar adenopatías, esplenomegalia y autoinmunidad.
- Síndrome linfoproliferativo autoinmune-caspasa 8: Caracterizada por defecto genético de *CASP8*, transmisión hereditaria autosómica recesiva, ligero aumento del receptor de células TCD4-CD8- α/β -doble negativo, nivel normal de células B, apoptosis y activación de linfocitos defectuosos. Clínicamente, el paciente puede presentar adenopatías, esplenomegalia, infecciones bacterianas y virales, e hipogammaglobulinemia.
- Deficiencia de FADD: Caracterizada por defecto genético de *FADD*, transmisión hereditaria autosómica recesiva, aumento del receptor de células TCD4-CD8- α/β -

doble negativo, nivel normal de células B y defecto funcional de apoptosis de linfocitos defectuosos. Clínicamente, el paciente puede presentar hipoesplenismo funcional, infecciones bacterianas y virales, episodios recurrentes de encefalopatía y disfunción hepática.

d.6. Desregulación inmune con colitis

- Deficiencia de IL-10: Caracterizada por defecto genético de *IL10*, transmisión hereditaria autosómica recesiva, nivel normal de células T y B, y ausencia de secreción funcional de IL-10. El paciente con este trastorno tiene mayor predisposición a padecer de enfermedad inflamatoria intestinal, foliculitis, enfermedades respiratorias recurrentes y artritis.
- Deficiencia de IL-10Ra: Caracterizada por defecto genético de *IL10RA*, transmisión hereditaria autosómica recesiva, nivel normal de células T y B, y ausencia de respuesta de leucocitos a IL-10. A nivel clínico, el paciente puede presentar enfermedad inflamatoria intestinal, foliculitis, enfermedades respiratorias recurrentes, artritis y linfoma.
- Deficiencia de IL-10Rb: Caracterizada por defecto genético de *IL10RB* y transmisión hereditaria autosómica recesiva, nivel normal de células T y B, ausencia de respuesta de leucocitos a IL-10, IL-22, IL-26, IL-28A, IL-28B e IL-29. Clínicamente, el paciente puede presentar enfermedad inflamatoria intestinal, foliculitis, enfermedades respiratorias recurrentes, artritis y linfoma.
- Haploinsuficiencia de NFAT5: Caracterizada por defecto genético de *NFAT5*, transmisión hereditaria autosómica dominante, nivel normal de células T y B, disminución de la memoria B células y plasmablastos. Clínicamente, el paciente puede presentar enfermedad inflamatoria intestinal e infecciones sinopulmonares recurrentes.
- Deficiencia de TGFB1: Caracterizada por defecto genético de *TGFB1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T y B, proliferación disminuida de células T en respuesta a anti-CD3, enfermedad inflamatoria intestinal, infecciones virales recurrentes, microcefalia y encefalopatía.
- RIPK1: Caracterizada por defecto genético de *RIPK1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel bajo de células T, nivel normal o reducido de células B, activación reducida de vías MAPK y NFκB, infecciones recurrentes, inicio temprano de enfermedad inflamatoria intestinal y poliartritis progresiva.

d.7. Susceptibilidad al virus de Epstein-Barr y condiciones linfoproliferativas

- Deficiencia de SAP: Caracterizada por defecto genético de *SH2D1A*, transmisión hereditaria ligado al cromosoma X, nivel normal o elevado de células T activadas, nivel bajo de células B y la actividad citotóxica de las células NK, sin células iNKT y linfocitos T citolítico se encuentra normal. Las características clínicas e inmunológicas son desencadenadas por la infección por el virus de Epstein-Barr: linfohistiocitosis

hemofagocítica, linfoproliferación, anemia aplásica, linfoma e hipogammaglobulinemia.

- Deficiencia de XIAP: Caracterizada por defecto genético de *XIAP*, transmisión hereditaria ligado al cromosoma X, nivel normal o aumentado de células T, células iNKT con nivel bajo o normal, células B de memoria con nivel normal o reducido, aumento de la susceptibilidad de las células T a la apoptosis mediado por el receptor de muerte. Un paciente con este trastorno tiene mayor propensión a padecer de infección por el virus de Epstein-Barr, esplenomegalia, linfoproliferación, colitis, enfermedad inflamatoria intestinal, células iNKT bajas en hepatitis e hipogammaglobulinemia.

- Deficiencia de CD27: Caracterizada por defecto genético de *CD27*, transmisión autosómica recesiva, nivel normal de células T, ausencia de células B de memoria y nivel bajo de inmunoglobulinas después de la infección por el virus de Epstein-Barr y nivel bajo de células iNKT. Las características clínicas son desencadenadas por infección del virus de Epstein-Barr, linfocitosis hemofagocítica, anemia aplásica y linfoma.

- Deficiencia CTPS1: Caracterizada por defecto genético de *CTPS1*, transmisión autosómica recesiva, nivel normal o disminuido de células T y proliferación pobre frente a antígenos, nivel normal o disminuido de células B, IgG con nivel normal o elevada. Clínicamente, el paciente puede presentar infecciones bacterianas y virales recurrentes/crónicas (virus de Epstein-Barr y virus varicela zoster), linfoproliferación y linfoma no Hodgkin de células B.

- Deficiencia de RASGRP1: Caracterizada por defecto genético de *RASGRP1* y transmisión hereditaria autosómica recesiva. A nivel laboratorial, se encuentra activación, proliferación y motilidad deficientes de células T y B, nivel normal de IgM e IgG, y aumento de IgA. Clínicamente, el paciente puede presentar neumonía recurrente, infecciones por herpes virus y linfoma asociado al virus de Epstein-Barr.

- Deficiencia de CD70: Caracterizada por defecto genético de *CD70*, transmisión por herencia autosómica recesiva, número normal de células T, células T reguladoras con nivel bajo, activación y función deficientes, número normal y pobre memoria de células B, y número disminuido y respuesta específica a antígeno normal o disminuida de IgM, IgG e IgA. El paciente con esta enfermedad presenta susceptibilidad al linfoma de Hodgkin por virus de Epstein-Barr.

- Deficiencia de CD137: Caracterizada por defecto genético de *TNFRSF9*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T y B, nivel bajo de IgG y A, pobre respuesta a antígenos dependientes y no dependientes de células T, proliferación disminuida de células T, deficiencias en la secreción de IFN- γ y alteración de la citotoxicidad. A nivel clínico, linfoproliferación por virus de Epstein-Barr, linfoma de células B e infección crónica por virus de Epstein-Barr.

- Deficiencia de RLTPR: Caracterizada por defecto genético de *CARMIL2*, transmisión por herencia autosómica recesiva, número normal de células T, nivel elevado de células CD4+, nivel elevado de células T CD4+ naive y células T CD8+, nivel bajo de células T reguladoras, pobre función inducida por CD28-, nivel normal de células B, nivel bajo de células B de memoria, pobre respuesta de anticuerpos,

infecciones bacterianas, fúngicas y micobacterianas recurrentes, verrugas virales, molusco infeccioso, enfermedad linfoproliferativa por virus de Epstein-Barr y atopía.

- Inmunodeficiencia ligada al cromosoma X con defecto de magnesio, infección por virus de Epstein-Barr y neoplasia: Caracterizada por defecto genético de *MAGT1*, transmisión por herencia ligada al cromosoma X, nivel bajo de células T CD4, tasa invertida de células CD4/CD8, pobre proliferación de células CD3, nivel bajo de células emigrantes tímicas, células T invariantes asociadas a mucosa disminuidas, nivel normal de células B, nivel bajo de células B de memoria, hipogammaglobulinemia progresiva, nivel bajo de células NK, actividad citotóxica baja de células T debido a alteración en la expresión de NKG2D, infección por virus de Epstein-Barr, linfoma, infección viral, infecciones respiratorias y gastrointestinales, y defectos de glicosilación.

- Deficiencia de PRKCD: Caracterizada por defecto genético de *PRKCD*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T, células B de memoria reducidas, alto nivel de células B CD5, defecto apoptótico de células B, infecciones recurrentes, infección crónica por virus de Epstein-Barr, linfoproliferación, autoinmunidad tipo lupus eritematoso sistémico (síndrome nefrótico y antifosfolípido) y nivel bajo de IgG.

e. Defectos congénitos del número o función de células fagocíticas

e.1. Neutropenias congénitas

- Deficiencia de elastasa (SCN1): Caracterizada por defecto genético de *ELANE*, transmisión hereditaria autosómica dominante, las células afectadas son los neutrófilos y la función afectada es la diferenciación mieloide. Clínicamente, el paciente tiene mayor susceptibilidad al síndrome mielodisplásico/leucemia, neutropenia congénita severa o neutropenia cíclica.

- Deficiencia de GFI 1 (SCN2): Caracterizada por el defecto genético de *GFI1*, transmisión hereditaria autosómica dominante, afectación de neutrófilos y la diferenciación mieloide se muestra alterada. Clínicamente, el paciente puede presentar linfopenia de células T y B.

- Deficiencia de HAX1 (enfermedad de Kostmann) (SCN3): Caracterizada por defecto genético de *HAX1* y transmisión es por herencia autosómica recesiva. A nivel laboratorial, se caracteriza porque las células afectadas son los neutrófilos y la función afectada es la diferenciación mieloide. A nivel clínico, el paciente tiene propensión a presentar defectos cognitivos y neurológicos por defectos en ambas isoformas de *HAX1*, y susceptibilidad al síndrome mielodisplásico/leucemia.

- Deficiencia de G6PC3 (SCN4): Caracterizada por defecto genético de *G6PC3* y transmisión hereditaria autosómica recesiva. A nivel laboratorial, se caracteriza porque las células afectadas son los neutrófilos y la función afectada son la diferenciación mieloide, quimiotaxis y producción de O_2^- . A nivel clínico, se caracteriza por defectos cardíacos estructurales, anomalías urogenitales, sordera y angiectasia venosas de troncos y extremidades.

- Deficiencia de VPS45 (SCN5): Caracterizada por defecto genético de *VPS45*, transmisión por herencia autosómica recesiva. Laboratorialmente, las células afectadas son los neutrófilos y las funciones afectadas son la diferenciación y migración mieloide. A nivel clínico, esta enfermedad se acompaña de hematopoyesis extramedular, fibrosis de la médula ósea y nefromegalia.
- Enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo 1b: Caracterizada por defecto genético de *G6PT1*, transmisión hereditaria autosómica recesiva, afectación de neutrófilo y monocitos, función afectada de la diferenciación mieloide, quimiotaxis y producción de O_2^- . A nivel clínico, el paciente puede presentar hipoglucemia en ayunas, acidosis láctica, hiperlipidemia y hepatomegalia.
- Neutropenia ligada al cromosoma X/mielodisplasia con aumento de función de WAS: Caracterizada por defecto genético de *WAS*, transmisión hereditaria ligado al cromosoma X, función alterada de la diferenciación y mitosis, y neutrófilos alteración. A nivel clínico, el paciente puede presentar neutropenia, detención de maduración mieloide, monocitopenia y anomalías linfoides variables.
- Deficiencia de P14 / LAMTOR2: Caracterizada por defecto genético de *LAMTOR2*, transmisión por herencia autosómica recesiva, alteración de la biogénesis endosomal, presencia de neutrófilos y monocitos alterados, se observa neutropenia, hipogammaglobulinemia, disminución de la citotoxicidad de células T CD8, albinismo parcial e insuficiencia de crecimiento.
- Síndrome de Barth (aciduria 3-metilglutacónica tipo II): Caracterizada por el defecto genético del gen *TAZ*, transmisión por herencia ligada al cromosoma X, la función mitocondrial se encuentra alterada, mientras que las células afectadas son los neutrófilos y linfocitos. A nivel clínico, el paciente puede presentar cardiomiopatía, miopatía, retraso del crecimiento y neutropenia.
- Síndrome de Cohen: Caracterizada por defecto genético de *VPS13B*, transmisión por herencia autosómica recesiva, afectación de los neutrófilos y función alterada de la diferenciación mieloide. Un paciente con esta alteración genética puede presentar dismorfismo, retraso mental, obesidad, sordera y neutropenia.
- Síndrome de Clericuzio (poiquilodermia con neutropenia): Caracterizada por defecto genético de *USB1* y transmisión por herencia autosómica recesiva. Así mismo, las células afectadas son los neutrófilos y la función afectada es la diferenciación mieloide. A nivel clínico, el paciente puede presentar retinopatía, retraso del desarrollo, dismorfismo facial y poiquilodermia.
- Deficiencia de JAGN1: Caracterizada por defecto genético de *JAGN1* y transmisión hereditaria autosómica recesiva. Así mismo, las células afectadas son los neutrófilos y la función afectada es la diferenciación mieloide. Clínicamente, el paciente presenta detención de la maduración mieloide y osteopenia.
- Aciduria 3-metilglutacónica: Caracterizada por defecto genético de *CLPB* y transmisión hereditaria autosómica recesiva. Así mismo, las células afectadas son los neutrófilos y la función afectada es la diferenciación mieloide y función alterada de proteínas mitocondriales. A nivel clínico, una persona con esta alteración genético puede presentar aberraciones neurodegenerativas del desarrollo, microcefalia,

hipoglucemia, hipotonía, ataxia, convulsiones, cataratas y restricción del crecimiento intrauterino.

- Deficiencia del receptor de G-CSF: Caracterizada por defecto genético de *CSF3R* y transmisión hereditaria autosómica recesiva. Así mismo, las células afectadas son los neutrófilos y la función afectada es la diferenciación mieloide.
- Deficiencia de *SMARCD2*: Caracterizada por defecto genético de *SMARCD2* y transmisión hereditaria autosómica recesiva. Así mismo, las células afectadas son los neutrófilos, la alteración funcional incluye la remodelación de cromatina, diferenciación mieloide y la de los neutrófilos. A nivel clínico, el paciente puede presentar neutropenia, aberraciones del desarrollo, anomalías esqueléticas, células madre hematopoyéticas y mielodisplasia.
- Deficiencia de *HYOU1*: Caracterizada por defecto genético de *HYOU1* y la transmisión es por herencia autosómica recesiva. Así también, las células afectadas son los neutrófilos y la función afectada se asocia a la respuesta de proteínas desplegadas. Un paciente con esta enfermedad puede cursar con hipoglucemia y complicaciones inflamatorias.
- Deficiencia específica de gránulos: Caracterizada por defecto genético de *CEBPE*, transmisión por herencia autosómica recesiva, alteración de neutrófilos, disfunción de global y de maduración terminal de células B, neutropenia, y neutrófilos con núcleo bilobulado.
- Síndrome de Shwachman-Diamond: Caracterizado por defecto genético de *SBDS*, *DNAJC21* o *EFL1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, disfunción de la maduración de neutrófilos, quimiotaxis y biogénesis ribosomal.
Defecto genético de *SBDS*: alteración de neutrófilos, pancitopenia, insuficiencia pancreática exocrina y condrodisplasia.
Defecto genético de *DNAJC21* o *EFL1*: alteración de neutrófilos y células madre hematopoyéticas, pancitopenia e insuficiencia pancreática exocrina.
- Deficiencia de *SRP54*: Caracterizado por defecto genético de *SRP54*, transmisión por herencia autosómica dominante, alteración de neutrófilos, defecto de la traslocación de proteínas al retículo endoplasmático, de la diferenciación mieloide y la función de neutrófilos, neutropenia e insuficiencia pancreática exocrina.

e.2. Defectos de motilidad

- Deficiencia de adhesión leucocitaria tipo 1: Caracterizada por defecto genético de *ITGB2* y transmisión por herencia autosómica recesiva. Además, las células afectadas son los neutrófilos, monocitos, linfocitos y células NK y las funciones afectadas son la adherencia, quimiotaxis, endocitosis y citotoxicidad T/NK. Clínicamente, el paciente puede presentar separación retardada del cordón umbilical, úlceras en la piel, periodontitis y leucocitosis
- Deficiencia de adhesión leucocitaria tipo 2: Caracterizada por defecto genético de *SLC35C1*, transmisión hereditaria autosómica recesiva, afectación de los neutrófilos y monocitos, y función afectada del rodamiento y quimiotaxis. Clínicamente, el

paciente puede presentar leve deficiencia de adhesión leucocitaria tipo 1 con grupo sanguíneo hh, retraso del crecimiento y retraso del desarrollo.

- Deficiencia de adhesión leucocitaria tipo 3: Caracterizada por defecto genético de *FERMT3*, transmisión hereditaria autosómica recesiva, función alterada relacionada con la adherencia y quimiotaxis de neutrófilos, monocitos, linfocitos y células NK, deficiencia de adhesión de leucocitos tipo 1 y tendencia hemorrágica.
- Deficiencia de Rac 2: Caracterizada por defecto genético de *RAC2* y transmisión hereditaria autosómica dominante. Además, las células afectadas son los neutrófilos, y los defectos de función están relacionadas con la adherencia y producción de O_2^- . A nivel clínico, los pacientes pueden presentar mala cicatrización de heridas y leucocitosis.
- Deficiencia de β actina: Caracterizada por defecto genético de *ACTB*, transmisión hereditaria autosómica dominante, afectación de neutrófilos y monocitos, función alterada de la motilidad. Clínicamente, el paciente puede presentar retraso mental y estatura baja.
- Periodontitis juvenil localizada: Caracterizada por defecto genético de *FPR1*, transmisión hereditaria autosómica recesiva, afectación de neutrófilos y función afectada relacionada con la quimiotaxis inducida por formilpéptido. Clínicamente, el paciente puede presentar periodontitis solamente.
- Síndrome de Papillon-Lefèvre: Caracterizada por defecto genético de *CTSC*, transmisión hereditaria autosómica recesiva, afectación de neutrófilos y monocitos, y función afectada de la quimiotaxis. A nivel clínico, una persona con este trastorno puede presentar periodontitis e hiperqueratosis palmoplantar en algunos pacientes.
- Deficiencia de WDR1: Caracterizada por defecto genético de *WDR1*, transmisión hereditaria autosómica recesiva, funciones afectadas son la difusión, supervivencia y quimiotaxis de neutrófilos. Las personas con este trastorno pueden presentar neutropenia leve, curación de heridas deficiente, estomatitis severa y neutrofilia.
- Fibrosis quística: Caracterizada por defecto genético de *CFTR*, transmisión hereditaria autosómica recesiva y alteración de la quimiotaxis de neutrófilos. Clínicamente, se pueden observar infección respiratoria, insuficiencia pancreática y presencia de cloruro elevado en sudor.
- Neutropenia con inmunodeficiencia combinada debido a deficiencia de MKL1: Caracterizada por defecto genético de *MKL1*, transmisión por herencia autosómica recesiva,

|

e.3. Defectos de estallido respiratorio

- Enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X, gp91phox: se caracteriza por defecto genético de *CYBB*, transmisión hereditaria ligada al cromosoma X, producción defectuosa de O_2^- por parte de monocitos y neutrófilos. A nivel clínico, el paciente puede presentar infecciones, fenotipo autoinflamatorio, enfermedad inflamatoria intestinal y fenotipo McLeod en pacientes con deleciones que se extienden al locus Kell contiguo.

- Enfermedad granulomatosa crónica autosómica recesiva p22phox: Caracterizada por defecto genético de *CYBA*, transmisión por herencia autosómica recesiva, producción defectuosa de O_2^- por parte de monocitos y neutrófilos. Clínicamente, el paciente desarrolla fenotipo autoinflamatorio.
- Enfermedad granulomatosa crónica autosómica recesiva con defecto de *CYBC1*: Caracterizada por defecto genético de *CYBC1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, producción defectuosa de O_2^- por parte de monocitos y neutrófilos. Clínicamente, el paciente desarrolla fenotipo autoinflamatorio.
- Enfermedad granulomatosa crónica autosómica recesiva p47phox: Caracterizada por defecto genético en el gen *NCF1*, transmisión hereditaria autosómica recesiva, producción defectuosa de O_2^- por parte de monocitos y neutrófilos. Clínicamente, el paciente desarrolla un fenotipo autoinflamatorio.
- Enfermedad granulomatosa crónica autosómica recesiva p67phox: Caracterizada por defecto genético de *NCF2*, transmisión hereditaria autosómica recesiva, producción defectuosa de O_2^- por parte de monocitos y neutrófilos. Clínicamente, el paciente desarrolla un fenotipo autoinflamatorio.
- Enfermedad granulomatosa crónica autosómica recesiva p40phox: Caracterizada por el defecto genético de *NCF4*, transmisión hereditaria autosómica recesiva, producción defectuosa de O_2^- por parte de monocitos y neutrófilos. Clínicamente, el paciente desarrolla un fenotipo autoinflamatorio.
- Deficiencia de G6PD clase I: Caracterizada por defecto genético de *G6PD*, transmisión hereditaria ligada al cromosoma X y reducción de la producción de O_2^- por los neutrófilos. A nivel clínico, el paciente está propenso a las infecciones.

e.4. Otros defectos no linfoides

- Deficiencia de *GATA2* (síndrome MonoMac): Caracterizada por defecto genético de *GATA2*, transmisión hereditaria autosómica dominante, afectación de los monocitos y las células D periféricas. Además, se evidencia de citopenias de múltiples linajes, susceptibilidad a micobacterias, VPH, histoplasmosis, proteinosis alveolar, síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena aguda, leucemia mielomonocítica crónica y linfedema.
- Proteinosis alveolar pulmonar congénita por mutaciones en *CSF2RB*: Caracterizada por defecto genético de *CSF2RB*, transmisión hereditaria autosómica dominante y defecto de señalización de factor estimulante de colonias de monocitos y granulocitos (GM-CSF) en macrófagos alveolares. A nivel clínico, el paciente puede presentar proteinosis alveolar.
- Proteinosis alveolar pulmonar congénita por mutaciones en *CSF2RA*: Caracterizada por defecto genético de *CSF2RA*, transmisión hereditaria ligada al cromosoma X (pseudautosomal) y defecto de señalización de GM-CSF en macrófagos alveolares. A nivel clínico, el paciente puede presentar proteinosis alveolar.

f. Defectos de la inmunidad intrínseca e innata

f.1. Susceptibilidad mendeliana a enfermedad micobacteriana

- Carencia de cadena $\beta 1$ de IL-12 e IL-23: Caracterizada por defecto genético de *IL12RB1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, afectación de linfocitos, células NK y de la secreción de IFN- γ . Se presenta con susceptibilidad a infección por micobacterias y *Salmonella*.
- Deficiencia de IL-12p40 (IL-12 e IL-23): Caracterizada por defecto genético de *IL12B*, transmisión por herencia autosómica recesiva, además, las células afectadas son los monocitos y la función afectada es la secreción de IFN- γ . Se presenta con susceptibilidad a infección por micobacterias y *Salmonella*.
- Deficiencia de IL-12R $\beta 2$: Caracterizada por defecto genético de *IL12RB2*, transmisión por herencia autosómica recesiva, afectación de linfocitos, células NK y de la secreción de IFN- γ . Se presenta con susceptibilidad a infección por micobacterias y *Salmonella*.
- Deficiencia de IL-23R: Caracterizada por defecto genético de *IL23R*, transmisión por herencia autosómica recesiva, afectación de linfocitos, células NK y de la secreción de IFN- γ . Se presenta con susceptibilidad a infección por micobacterias y *Salmonella*.
- Deficiencia del receptor 1 de IFN- γ : Caracterizada por defecto genético de *IFNGR1*, transmisión por herencia autosómica recesiva o dominante, además, las células afectadas son los monocitos y linfocitos, y la función afectada es el enlace y señalización de IFN- γ . Se presenta con susceptibilidad a infección por micobacterias y *Salmonella*.
- Deficiencia del receptor 2 de IFN- γ : Caracterizada por defecto genético de *IFNGR2*, transmisión por herencia autosómica recesiva o dominante, defecto de señalización de IFN- γ en monocitos y linfocitos. Se presenta con susceptibilidad a infección por micobacterias y *Salmonella*.
- Deficiencia de STAT1: se caracteriza por defecto genético de STAT1, transmisión por herencia autosómica dominante, defecto de señalización de IFN- γ en monocitos y linfocitos. Se presenta con susceptibilidad a infección por micobacterias y *Salmonella*.
- Deficiencia de macrófago gp91 phox: Caracterizada por defecto genético de *CYBB*, transmisión por herencia ligada al cromosoma X y producción defectuosa de O_2^- por macrófagos. Se presenta con susceptibilidad a micobacterias.
- Deficiencia de IRF8: Caracterizada por defecto genético de *IRF8*, transmisión por herencia autosómica dominante y alteración de la diferenciación de las células CD1c y MDC. Se presenta con susceptibilidad a micobacterias.
- Deficiencia de IRF8: Caracterizada por defecto genético de *IRF8*, transmisión por herencia autosómica recesiva, alteración de la diferenciación del subgrupo CD1c y MDC. Se presenta con susceptibilidad a micobacterias y otros múltiples agentes infecciosos.
- Deficiencia de SPPL2a: Caracterizada por defecto genético de *SPPL2A*, transmisión por herencia autosómica recesiva, defecto de monocitos y linfocitos, desarrollo anormal de células dendríticas y células Th1, y susceptibilidad a micobacterias y *Salmonella*.

- Deficiencia de Tyk2: Caracterizada por defecto genético de *TYK2*, transmisión por herencia autosómica recesiva, defecto de señalización de citoquinas, función alterada de la diferenciación del subgrupo CD1c y MDC e IgE elevada. Se presenta con susceptibilidad a infección por bacterias intracelulares (micobacterias, *Salmonella*) y virus.
- Deficiencia de ISG15: Caracterizada por defecto genético de *TYK2*, transmisión por herencia autosómica recesiva y defecto de producción de IFN- γ . Se presenta con susceptibilidad a infección por micobacterias y calcificación cerebral.
- Deficiencia de ISG15: Caracterizada por defecto genético de *ISG15*, transmisión por herencia autosómica recesiva, defecto de producción de IFN- γ , susceptibilidad a micobacterias y calcificación cerebral.
- Deficiencia de RORc: Caracterizada por defecto genético de *RORC*, transmisión por herencia autosómica recesiva, mutación que afecta a los linfocitos y células NK, falta de proteína funcional ROR γ T, defecto de producción de IFN- γ y ausencia completa de células T productoras de IL-17A/F. Se presenta con susceptibilidad a micobacterias y *Cándida*.
- JAK1 (función disminuida): Caracterizada por defecto genético de *JAK1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, mutación que afecta los linfocitos y neutrófilos, defecto de producción de IFN- γ . Se presenta con susceptibilidad a infecciones por micobacterias y carcinoma urotelial.

f.2. Epidermodisplasia verruciforme

- Deficiencia de EVER1: Caracterizada por defecto genético de *TMC6*, transmisión por herencia autosómica recesiva y alteración de queratinocitos. Las proteínas EVER1, EVER2 y CIB1 forman un complejo en los queratinocitos. En el aspecto clínico, presentan infección por virus de papiloma humano del grupo B1 y cáncer de piel
- Deficiencia de EVER2: Caracterizada por defecto genético de *TMC8*, transmisión por herencia autosómica recesiva, afectación de queratinocitos. Las proteínas EVER1, EVER2 y CIB1 forman un complejo en los queratinocitos. En el aspecto clínico, presentan infección por virus de papiloma humano del grupo B1 y cáncer de piel
- Deficiencia de CIB1: Caracterizada por defecto genético de *CIB1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, afectación de queratinocitos. Las proteínas EVER1, EVER2 y CIB1 forman un complejo en los queratinocitos. En el aspecto clínico, presentan infección por virus de papiloma humano del grupo B1 y cáncer de piel
- Síndrome WHIM (verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones, mielokatexis): Caracterizada por defecto genético de *CXCR4*, transmisión por herencia autosómica dominante, afectación de leucocitos, aumento de la respuesta del receptor de quimiocina CXCR4 a su ligando CXCL12 (SDF-1). Clínicamente, una persona con este trastorno puede presentar verrugas por infección por virus de papiloma humano, neutropenia, bajo número de células B e hipogammaglobulinemia.

f.3. Predisposición a una infección viral grave

- Deficiencia de STAT1: Caracterizada por defecto genético de *STAT1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, afectación de células T, NK y monocitos. En el aspecto clínico, una persona con esta mutación es susceptible a infecciones virales graves e infección micobacteriana.
- Deficiencia de STAT2: Caracterizada por defecto genético de *STAT2*, transmisión por herencia autosómica recesiva, afectación de células T, NK y monocitos, y alteración de la respuesta a IFN- α , β y γ dependientes de STAT2. Las personas con esta afección pueden presentar infecciones virales graves (sarampión).
- Deficiencia de IRF7: Caracterizada por defecto genético de *IRF7*, transmisión por herencia autosómica recesiva, afección de leucocitos, células dendríticas plasmocitoides y células no hematopoyéticas, producción de IFN- α , β , y γ , y defecto en la producción de IFN- λ . En el aspecto clínico, se caracteriza por enfermedad de la gripe severa.
- Deficiencia de IRF9: Caracterizada por defecto genético de *IRF9*, transmisión por herencia autosómica recesiva, afectación de leucocitos y otras células, alteración de respuesta de IFN- α/β y λ dependiente de IRF9 y ISGF3, y enfermedad de influenza severa.
- Deficiencia de IFNAR1: Caracterizada por defecto genético de *IFNAR1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, defecto de leucocitos y otras células, alteración de la respuesta dependiente de IFNAR1 a IFN α/β . En el aspecto clínico, se presenta con infecciones virales graves (sarampión de cepa vacunal diseminado).
- Deficiencia de IFNAR2: Caracterizada por defecto genético de *IFNAR2*, transmisión por herencia autosómica recesiva, defecto celular ampliamente expresada, falta de respuesta dependiente de IFNAR2 a IFN- α/β . En el aspecto clínico, se presenta con infecciones virales graves (sarampión de cepa vacunal diseminado).
- Deficiencia de CD16: Caracterizada por defecto genético de *FGR3A*, transmisión por herencia autosómica recesiva y función alterada de células NK. En el aspecto clínico, se caracteriza por infecciones virales de herpes severas, particularmente virus varicela zoster, virus de Epstein-Barr y papiloma humano.
- Deficiencia de MDA5: Caracterizada por defecto genético de *IF1H1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, afectación de células somáticas y hematopoyéticas y alteración del reconocimiento viral. En el aspecto clínico, un paciente con esta alteración puede presentar infección por rinovirus y otros virus de ARN.
- Deficiencia de ARN polimerasa III: Caracterizada por defecto genético de *POLR3A*, *POLR3C* y *POLR3F*, transmisión por herencia autosómica dominante, defecto de leucocitos y otras células, alteración en el reconocimiento viral e inducción de respuesta de IFN a virus de varicela zoster y susceptibilidad a infección severa por virus de varicela zoster.

f.4. Encefalitis por herpes simples

- Deficiencia de TLR3: Caracterizada por defecto genético de *TLR3*, transmisión por herencia autosómica recesiva o dominante, alteración de fibroblastos y células residentes del sistema nervioso central, presencia de respuesta de IFN- α , β , y dependientes de TLR3. A nivel clínico, el paciente presenta encefalitis por virus del herpes simple 1.
- Deficiencia de UNC93B1: Caracterizada por defecto genético de *UNC93B1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, alteración de fibroblastos y células residentes del sistema nervioso central, defecto en la respuesta a IFN- α , β y γ dependientes de UNC93B1. En el aspecto clínico, el paciente puede presentar encefalitis por virus de herpes simple 1.
- Deficiencia de TRAF3: Caracterizada por defecto genético de *TRAF3*, transmisión por herencia autosómica recesiva, alteración de fibroblastos y células del sistema nervioso central, defecto de la respuesta a IFN- α , β y γ dependientes de TRAF3. A nivel clínico, el paciente puede presentar encefalitis por virus del herpes simple 1.
- Deficiencia de TRIF: Caracterizada por defecto genético de *TICAM1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, alteración de fibroblastos y células del sistema nervioso central, defecto de la respuesta a IFN- α , β y γ dependientes de TRIF. A nivel clínico, se puede observar encefalitis por virus del herpes simple 1 en pacientes con esta afección.
- Deficiencia de TBK1: Caracterizada por defecto genético de *TBK1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, alteración de fibroblastos y células del sistema nervioso central, defecto de la respuesta a IFN- α , β y γ dependientes de TBK1. A nivel clínico, se puede observar encefalitis por virus del herpes simple 1.
- Deficiencia de IRF3: Caracterizada por defecto genético de *IRF3*, transmisión por herencia autosómica recesiva, alteración de fibroblastos y células del sistema nervioso central, baja producción de IFN- α/β en respuesta a virus herpes simple 1 y disminución de la fosforilación de IRF3. En el aspecto clínico, el paciente puede presentar encefalitis por virus del herpes simple 1.
- Deficiencia de DBR1: Caracterizada por defecto genético de *DBR1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, alteración de fibroblastos y células del sistema nervioso central, alteración de la producción de IFN antiviral. A nivel clínico, se puede observar encefalitis por virus del herpes simple y otras infecciones virales del tronco encefálico.

f.5. Predisposición a enfermedades fúngicas invasivas

- Deficiencia de CARD9: Caracterizada por defecto genético de *CARD9*, transmisión autosómica recesiva, afección de fagocitos mononucleares y la función afectada es la vía de señalización CARD9. Clínicamente, un paciente con este trastorno puede presentar infección por candidiasis invasiva, dermatofitosis profundas y otras infecciones fúngicas invasivas.

f.6. Predisposición a la candidiasis mucocutánea

- Deficiencia de IL-17RA: Caracterizada por defecto genético de *IL-17RA*, transmisión por herencia autosómica recesiva, alteración de células epiteliales, fibroblastos, fagocitos mononucleares y defecto de la vía de señalización IL-17RA. En el aspecto clínico, se puede observar candidiasis mucocutánea crónica y foliculitis.
- Deficiencia de IL-17RC: Caracterizada por defecto genético de *IL17RC* y transmisión por herencia autosómica recesiva. Además, las células afectadas son las células epiteliales, fibroblastos y fagocitos mononucleares, mientras que la función afectada es la vía de señalización IL-17RC. A nivel clínico, el paciente puede presentar candidiasis mucocutánea crónica.
- Deficiencia de IL-17F: Caracterizada por defecto genético de *IL17F* y transmisión por herencia autosómica dominante. Además, las células afectadas son las células T, mientras que la función afectada se relaciona con los dímeros que contienen IL-17F. A nivel clínico, los pacientes pueden presentar candidiasis mucocutánea crónica y foliculitis.
- STAT1 GOF: Caracterizada por defecto genético de *STAT1* y transmisión por herencia autosómica dominante con ganancia de función. Además, las células afectadas son las células T, células B y monocitos, mientras que la función afectada se relaciona con las mutaciones STAT1 de ganancia de función que deterioran el desarrollo de las células T productoras de IL-17. Un paciente con este trastorno es susceptible a presentar candidiasis mucocutánea crónica, diversas infecciones por hongos, bacterias y virus, autoinmunidad (tiroiditis, diabetes, citopenias) y enteropatía.
- Deficiencia de ACT1: Caracterizada por defecto genético *TRAF3IP2* y transmisión por herencia autosómica recesiva. Además, las células afectadas son las células T y fibroblastos. Así mismo, los fibroblastos no responden a IL-17A e IL-17F, y las células T a IL-17E. A nivel clínico, el paciente puede presentar candidiasis mucocutánea crónica, blefaritis, foliculitis y macroglósia.

f.7. Deficiencia de la vía de señalización de receptores tipo Toll con susceptibilidad bacteriana

- Deficiencia de IRAK-4: Caracterizada por defecto genético de *IRAK4* y transmisión por herencia autosómica recesiva, afección de linfocitos, granulocitos y monocitos, y alteración de la vía de señalización TIR-IRAK4. En el aspecto clínico, este trastorno se presenta con susceptibilidad a infecciones bacterianas (piógenas).
- Deficiencia de MyD88: Caracterizada por defecto genético de *MYD88* y transmisión por herencia autosómica recesiva. Las células afectadas son los linfocitos, granulocitos y monocitos, mientras que la función alterada se relaciona con la vía de señalización TIR-MyD88. En el aspecto clínico, el paciente puede cursar con infecciones bacterianas (piógenas).
- Deficiencia de IRAK1: Caracterizada por defecto genético de *IRAK1* y transmisión ligada al cromosoma X. Las células afectadas son los linfocitos, granulocitos y monocitos, mientras que la función afectada se relaciona con vía de señalización TIR-IRAK1. A nivel clínico, un paciente con este trastorno es susceptible a infecciones bacterianas y síndrome relacionado con la deficiencia de MECP2 ligado al cromosoma X debido a una gran deleción cromosómica Xq28 de novo que abarca tanto MECP2 como IRAK1.

- Deficiencia de TIRAP: Caracterizada por defecto genético de *TIRAP* y transmisión autosómica recesiva. Las células afectadas son los linfocitos, granulocitos y monocitos, mientras que la función afectada se relaciona con la ruta de señalización de TIRAP, los agonistas de TLR1/2, TLR2/6 y TLR4 se alteran en los fibroblastos y los leucocitos. En el aspecto clínico, se presenta con enfermedad estafilocócica durante la infancia.

f.8. Otros errores innatos de la inmunidad relacionados con tejidos no hematopoyéticos

- Asplenia congénita aislada debido a la deficiencia de RPSA: Caracterizada por defecto genético de *RPSA* y transmisión autosómica dominante. El paciente no presenta bazo y existe alteración del gen *RPSA* que codifica la proteína ribosomal SA, un componente de la pequeña subunidad del ribosoma. A nivel clínico, el paciente puede presentar bacteriemia (bacteria encapsulada).

- Asplenia congénita aislada debido a deficiencia de HMOX: Caracterizada por defecto genético de *HMOX* y transmisión por herencia autosómica recesiva. Así mismo, existe afectación de las macrófagos y alteración de la función relacionada con HO-1 quien regula el reciclaje de hierro, producto de esta alteración se produce daño dependiente de hemo. El paciente es susceptible a hemólisis, nefritis e inflamación.

- Tripanosomiasis: Caracterizada por defecto genético de *APOL1* y transmisión autosómica dominante. Las células afectadas son las células somáticas, mientras que la función afectada se relaciona con el metabolismo de lípidos. El paciente con este trastorno es susceptible de padecer tripanosomiasis.

- Insuficiencia hepática aguda por deficiencia de NBAS: Caracterizada por defecto genético de *NBAS* y transmisión por herencia autosómica recesiva. Las células afectadas son las células somáticas y hematopoyéticas, además, existe alteración de la función del retículo endoplasmático. A nivel clínico, se observa que la fiebre induce insuficiencia hepática.

- Encefalopatía necrosante aguda: Caracterizada por defecto genético de *RANBP2* y transmisión por herencia autosómica dominante. Las células afectadas son de expresión ubicua, además, la funcionalidad del poro nuclear se ve afectada. A nivel clínico, el paciente muestra susceptibilidad a la fiebre que puede inducir encefalopatía aguda.

- Osteopetrosis asociada a la deficiencia de CLCN7: Caracterizada por defecto genético de *CLCN7* y transmisión autosómica recesiva. Las células afectadas son los osteoclastos y los lisosomas secretores se ven afectados en su funcionalidad. En el aspecto clínico, el paciente puede presentar osteopetrosis con hipocalcemia y características neurológicas.

- Osteopetrosis relacionada con la deficiencia SNX10: Caracterizada por defecto genético de *SNX10* y transmisión autosómica recesiva. Las células afectadas son los osteoclastos y los lisosomas secretores se ven afectados en su funcionalidad. A nivel clínico, el paciente puede presentar osteopetrosis con discapacidad visual.

- Osteopetrosis asociada a la deficiencia OSTM1: Caracterizada por defecto genético de *OSTM1* y transmisión autosómica recesiva. Las células afectadas son los osteoclastos y los lisosomas secretores se ven afectados en su funcionalidad. En el aspecto clínico, el paciente puede presentar osteopetrosis con hipocalcemia y características neurológicas.

- Osteopetrosis asociada a la deficiencia PLEKHM1: Caracterizada por defecto genético de *PLEKHM1* y transmisión autosómica recesiva. Las células afectadas son los osteoclastos y los lisosomas secretorios se ven alterados en su funcionalidad. El paciente con este trastorno es susceptible a padecer osteopetrosis.
- Osteopetrosis asociada a la deficiencia de TCIRG1: Caracterizada por defecto genético de *TCIRG1* y transmisión autosómica recesiva. Las células afectadas son los osteoclastos y los lisosomas secretores se ven afectados en su funcionalidad. A nivel clínico, el paciente puede presentar osteopetrosis con hipocalcemia.
- Osteopetrosis asociada a la deficiencia de NFRSF11A: Caracterizada por defecto genético de *TNFRSF11A* y transmisión autosómica recesiva. Las células afectadas son los osteoclastos y la osteoclastogénesis es la función afectada. Un paciente con este trastorno puede presentar osteopetrosis.
- Osteopetrosis asociada a deficiencia de TNFSF11: Caracterizada por defecto genético de *TNFSF11* y transmisión autosómica recesiva. Las células afectadas son las células estromales y la función afectada es la osteoclastogénesis. A nivel clínico, el paciente con este trastorno puede presentar osteopetrosis con retraso del crecimiento severo.
- Deficiencia de NCTSN hidradenitis supurativa: Caracterizada por defecto genético de *NCSTN* y transmisión por herencia autosómica dominante. Las células de la epidermis se ven afectadas y se presenta alteración de la gamma-secretasa en el folículo piloso que regula la queratinización. A nivel clínico, el paciente puede presentar hidradenitis supurativa con acné.
- Deficiencia de PSEN hidradenitis supurativa: se caracteriza por defecto genético de *PSEN* y transmisión por herencia autosómica dominante. Las células afectadas son las células de la epidermis y se presenta alteración de la gamma-secretasa en el folículo piloso que regula la queratinización. A nivel clínico, el paciente puede padecer de hidradenitis supurativa con hiperpigmentación cutánea.
- Deficiencia de PSENEN hidradenitis supurativa: Caracterizada por defecto genético de *PSENEN* y transmisión por herencia autosómica dominante. Las células afectadas son las células de la epidermis y se presenta alteración de la gamma-secretasa en el folículo piloso que regula la queratinización. A nivel clínico, el paciente puede padecer hidradenitis supurativa.

f.9. Otros errores innatos de la inmunidad relacionados a leucocitos

- Haploinsuficiencia de IRF4: Caracterizada por defecto genético de *IRF4*, transmisión por herencia autosómica dominante, defecto de leucocitos y monocitos, IRF4 es un factor de transcripción pleiotrópico y enfermedad de Whipple.
- Deficiencia de IL-18BP: Caracterizada por defecto genético de *IL18BP*, transmisión por herencia autosómica recesiva, defecto de leucocitos y otras células, IL-18BP neutraliza la IL-18 secretada y susceptibilidad a hepatitis viral fulminante.

g. Deficiencias del complemento

- Deficiencia C1q debido a defectos en C1QA: Caracterizada por defecto genético de *C1QA*, transmisión por herencia autosómica recesiva, ausencia de actividad

hemolítica de CH50, activación defectuosa de la vía clásica y disminución del aclaramiento de células apoptóticas. A nivel clínico, el paciente puede presentar lupus eritematoso sistémico e infecciones por organismos encapsulados.

- Deficiencia C1q debido a defectos en C1QB: Caracterizada por defecto genético de *C1QB*, transmisión por herencia autosómica recesiva, ausencia de actividad hemolítica de CH50, activación defectuosa de la vía clásica y disminución del aclaramiento de células apoptóticas. A nivel clínico, el paciente puede presentar lupus eritematoso sistémico, e infecciones con organismos encapsulados.

- Deficiencia C1q debido a defectos en C1QC: Caracterizada por defecto genético de *C1QC*, transmisión por herencia autosómica recesiva, ausencia de actividad hemolítica de CH50, activación defectuosa de la vía clásica y disminución del aclaramiento de células apoptóticas. A nivel clínico, el paciente puede presentar lupus eritematoso sistémico e infecciones con organismos encapsulados.

- Deficiencia de C1r: Caracterizada por defecto genético de *C1R*, transmisión por herencia autosómica recesiva, ausencia de actividad hemolítica CH50 y activación defectuosa de la vía clásica. A nivel clínico, el paciente puede presentar lupus eritematoso sistémico, infecciones con organismos encapsulados y fenotipo de Ehlers-Danlos.

- Ehlers-Danlos periodontal C1r: Caracterizada por defecto genético de *C1R* con ganancia de función, transmisión por herencia autosómica dominante, nivel normal de CH50, hiperpigmentación y fragilidad cutánea.

- Deficiencia de C1s: Caracterizada por defecto genético de *C1S*, transmisión por herencia autosómica recesiva, ausencia de actividad hemolítica de CH50 y activación defectuosa de la vía clásica. A nivel clínico, el paciente puede presentar lupus eritematoso sistémico, infecciones con organismos encapsulados y fenotipo de Ehlers-Danlos.

- Ehlers-Danlos periodontal C1s: Caracterizada por defecto genético de *C1S* con ganancia de función, transmisión por herencia autosómica dominante, nivel normal de CH50, hiperpigmentación y fragilidad cutánea.

- Deficiencia del complemento C4: Caracterizada por defecto genético de *C4A + C4B*, transmisión por herencia autosómica recesiva, ausencia de actividad hemolítica de CH50, activación defectuosa de la vía clásica, la deficiencia completa requiere mutaciones/delecciones/conversiones bialélicas de *C4A* y *C4B*. A nivel clínico, el paciente puede presentar lupus eritematoso sistémico, infecciones con organismos encapsulados, la deficiencia parcial es común (ya sea *C4A* o *C4B*) y parece tener un efecto modesto en la defensa del huésped.

- Deficiencia de C2: Caracterizada por defecto genético de *C2*, transmisión por herencia autosómica recesiva, ausencia de actividad hemolítica de CH50 y activación defectuosa de la vía clásica. A nivel clínico, el paciente puede presentar lupus eritematoso sistémico, infecciones con organismos encapsulados y aterosclerosis.

- Deficiencia de C3: Caracterizada por defecto genético de *C3*, transmisión por herencia autosómica recesiva, ausencia de actividad hemolítica de CH50 y AH50, opsonización defectuosa y respuesta inmune humoral defectuosa. A nivel clínico, el

paciente puede presentar infecciones, glomerulonefritis y síndrome hemolítico-urémico atípico con mutaciones aumentadores de función.

- C3 GOF: Caracterizada por defecto genético de C3, transmisión por herencia autosómica dominante, aumento de la activación del complemento y propensión a desarrollar síndrome hemolítico urémico atípico.
- Deficiencia de C5: Caracterizada por defecto genético de C5, transmisión por herencia autosómica recesiva, ausencia de actividad hemolítica de CH50 y AH50, y actividad bactericida defectuosa. A nivel clínico, el paciente puede desarrollar infecciones diseminadas por *Neisseria*.
- Deficiencia de C6: Caracterizada por defecto genético de C6, transmisión por herencia autosómica recesiva, ausencia de actividad hemolítica de CH50 y AH50, actividad bactericida defectuosa y propensión a desarrollar infecciones diseminadas por *Neisseria*.
- Deficiencia de C7: Caracterizada por defecto genético de C7, transmisión por herencia autosómica recesiva, ausencia de actividad hemolítica de CH50 y AH50, actividad bactericida defectuosa y propensión a desarrollar infecciones diseminadas por *Neisseria*.
- Deficiencia de C8 α : Caracterizada por defecto genético de C8A, transmisión por herencia autosómica recesiva, ausencia de actividad hemolítica de CH50 y AH50, actividad bactericida defectuosa y propensión a desarrollar infecciones diseminadas por *Neisseria*.
- Deficiencia de C8 γ : Caracterizada por defecto genético de C8G, transmisión por herencia autosómica recesiva, ausencia de actividad hemolítica de CH50 y AH50, actividad bactericida defectuosa y propensión a desarrollar infecciones diseminadas por *Neisseria*.
- Deficiencia de C8 β : Caracterizada por defecto genético de C8B, transmisión por herencia autosómica recesiva, ausencia de actividad hemolítica de CH50 y AH50, actividad bactericida defectuosa y propensión a desarrollar infecciones diseminadas por *Neisseria*.
- Deficiencia de C9: Caracterizada por defecto genético de C9, transmisión por herencia autosómica recesiva, ausencia de actividad hemolítica de CH50 y AH50, actividad bactericida defectuosa y propensión a desarrollar infecciones diseminadas por *Neisseria*.
- Deficiencia de MASP2: Caracterizada por defecto genético de MASP2, transmisión por herencia autosómica recesiva, activación deficiente de la vía de la lectina, infecciones piógenas, enfermedad inflamatoria pulmonar y autoinmunidad.
- Deficiencia de Ficolin 3: Caracterizada por defecto genético de FCN3, transmisión por herencia autosómica recesiva, ausencia de activación de complemento por vía de Ficolin 3, infecciones respiratorias y abscesos.
- Deficiencia del inhibidor de C1: Caracterizada por defecto genético de SERPING1, transmisión por herencia autosómica dominante, defecto de la activación espontánea de la vía de complemento con consumo de C4/C2, defecto de la activación espontánea del sistema de contacto con generación de bradicinina de cininógeno de alto peso molecular y angioedema hereditario.

- Facto B con ganancia de función: Caracterizada por defecto genético de *CFB*, transmisión por herencia autosómica recesiva, mutación con ganancia de función con incremento espontáneo de AH50 y síndrome urémico-hemolítico atípico.
- Deficiencia de factor B: Caracterizada por defecto de *CFB*, transmisión por herencia autosómica recesiva, activación deficiente de la vía alternativa e infecciones por organismos encapsulados.
- Deficiencia de factor D: Caracterizada por defecto genético de *CFD*, transmisión por herencia autosómica recesiva, ausencia de actividad hemolítica de AH50 e infecciones neiseriales.
- Deficiencia de properdina: Caracterizada por defecto genético de *CFP*, transmisión por herencia ligada al cromosoma X, ausencia de actividad hemolítica de AH50 e infecciones neiseriales.
- Deficiencia de factor I: Caracterizada por defecto genético de *CFI*, transmisión por herencia autosómica recesiva, defecto de la activación espontánea de la vía alternativa del complemento con consumo de C3, infección neiserial diseminada, síndrome urémico-hemolítico atípico y preeclampsia.
- Deficiencia de factor H: Caracterizada por defecto genético de *CFI*, transmisión por herencia autosómica recesiva o dominante, defecto de la activación espontánea de la vía alternativa del complemento con consumo de C3, infección neiserial diseminada, síndrome urémico-hemolítico atípico y preeclampsia.
- Deficiencia de proteínas relacionadas al factor H: Caracterizada por defecto genético de *CFHR1*, *CFHR2*, *CFHR3*, *CFHR4*, *CFHR4* y *CFHR5*, transmisión por herencia autosómica recesiva o dominante, nivel normal de CH50 y AH50, presencia de autoanticuerpos contra factor H, inicio tardío del síndrome urémico-hemolítico atípico e infecciones neiseriales diseminadas.
- Deficiencia de trombomodulina: Caracterizada por defecto genético de *THBD*, transmisión por herencia autosómica dominante, nivel normal de CH50 y AH50, y síndrome urémico-hemolítico atípico.
- Deficiencia de proteína cofactor de membrana (CD46): Caracterizada por defecto genético de *CD46*, transmisión por herencia autosómica dominante, inhibición de la vía alternativa del complemento, disminución de la unión de C3b, síndrome urémico-hemolítico atípico y preeclampsia.
- Deficiencia de inhibidor del complejo de ataque de membrana (CD59): Caracterizada por defecto genético de *CD59*, transmisión por herencia autosómica recesiva, susceptibilidad de lisis de eritrocitos mediados por complemento, anemia hemolítica y polineuropatía.
- Deficiencia de CD55: Caracterizada por defecto genético de *CD59*, transmisión por herencia autosómica recesiva, hiperactivación del complemento en endotelio, enteropatía perdedora de proteínas y trombosis.

h. Desórdenes autoinflamatorios

h.1. Interferonopatías tipo 1

- Vasculopatía asociada a STING, inicio infantil: Caracterizada por defecto genético de *TMEM173*, transmisión por herencia autosómica recesiva, además, STING activa las vías de transcripción NF-kappa-B e IRF3 para inducir la expresión de IFN. Clínicamente se puede observar vasculopatía de la piel, enfermedad pulmonar inflamatoria, autoinflamación sistémica y calcificación intracraneal.
- Deficiencia de ADA2: Caracterizada por defecto genético de *ADA2*, transmisión por herencia autosómica recesiva, desactivación de adenosina por ADA, terminación de la señalización a través de los receptores de adenosina, poliarteritis nodosa, inicio temprano de fiebre y accidente cerebrovascular isquémica, y algunos presentan hipogammaglobulinemia.
- Deficiencia de TREX1 (síndrome de Aicardi-Goutieres 1, AGS1): Caracterizada por defecto genético de *TREX1*, transmisión por herencia autosómica recesiva o dominante, acumulación intracelular de especies de ADN anormales conduce a una mayor producción de interferón de tipo I, propensión a desarrollar el Síndrome de Aicardi-Goutieres clásico, lupus eritematoso sistémico y lupus familiar asociado con eritema pernio.
- Deficiencia de RNASEH2B, AGS2: Caracterizada por defecto genético de *RNASEH2B*, transmisión por herencia autosómica recesiva, acumulación intracelular de especies híbridas de ARN-ADN anormales que conducen a una mayor producción de IFN de tipo I, propensión a desarrollar síndrome de Aicardi-Goutieres clásico y paraparesia espástica.
- Deficiencia de RNASEH2C, AGS3: Caracterizada por defecto genético de *RNASEH2C*, transmisión por herencia autosómica recesiva, acumulación intracelular de especies híbridas de ARN-ADN anormales conduce a una mayor producción de IFN de tipo I y propensión a desarrollar síndrome de Aicardi-Goutieres clásico.
- Deficiencia de RNASEH2A, AGS4: Caracterizada por defecto genético de *RNASEH2A*, transmisión por herencia autosómica recesiva, acumulación intracelular de especies híbridas de ARN-ADN anormales conduce a una mayor producción de IFN de tipo I y propensión a desarrollar síndrome de Aicardi-Goutieres clásico.
- Deficiencia de SAMHD1, AGS5: Caracterizada por defecto genético de *SAMHD1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, acumulación intracelular de especies híbridas de ARN-ADN anormales conduce a una mayor producción de IFN de tipo I, propensión a desarrollar síndrome de Aicardi-Goutieres clásico y lupus familiar asociado con eritema pernio.
- Deficiencia de ADAR1, AGS6: Caracterizada por defecto genético de *ADAR1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, acumulación intracelular de especies híbridas de ARN-ADN anormales conduce a una mayor producción de IFN de tipo I, propensión a desarrollar síndrome de Aicardi-Goutieres clásico y paraparesia espástica.
- Síndrome de Aicardi-Goutieres 7, AGS7: Caracterizada por el defecto genético de *IFIH1* con ganancia de función y transmisión por herencia autosómica dominante. Además, el gen *IFIH1* codifica un receptor de ARN viral citoplásmico que activa la señalización de interferón tipo I a través de la molécula adaptadora MAVS.

Clínicamente, puede desarrollar síndrome de Aicardi-Goutieres clásico, lupus eritematoso sistémico, paraparesia espástica y síndrome de Singleton-Merten.

- Deficiencia de desoxiribonucleasa II: Caracterizada por el defecto genético de *DNASE2*, transmisión por herencia autosómica recesiva, degradación de ADN por ADNasa II, señalización de IFN tipo I por pérdida de actividad de la ADNasa II y síndrome de Aicardi-Goutieres.
- Lupus eritematoso sistémico pediátrico debido a deficiencia de *DNASE1L3*: Caracterizada por el defecto genético de *DNASE1L3*, transmisión por herencia autosómica recesiva, *DNASE1L3* degrada AND extracelular, la deficiencia de *DNASE1L3* disminuye la eliminación de células apoptóticas, inicio temprano de lupus eritematoso sistémico, nivel bajo de complemento, nefritis lúpica, síndrome de vasculitis urticarial con hipocomplementemia.
- Espondiloencondrodisplasia con disregulación inmune: Caracterizada por el defecto genético de *ACP5*, transmisión por herencia autosómica recesiva, regulación de IFN a través del mecanismo posiblemente relacionado con células dendríticas plasmacitoides, propensión a desarrollar estatura baja, paraparesia espástica, calcificación intracraneal, lupus eritematoso sistémico, trombocitopenia y anemia hemolítica autoinmune, posiblemente infecciones recurrentes bacterianas y virales.
- Trastorno pigmentario reticulado ligado a X: Caracterizada por defecto genético de *POLA1* y transmisión por herencia ligada al cromosoma X, además, *POLA1* es necesaria para la síntesis de ARN citosólico. El ADN y su deficiencia aumentan la producción de IFN tipo I. A nivel clínico, se presenta hiperpigmentación, facies característica, afectación pulmonar y gastrointestinal.
- Deficiencia de *USP18*: Caracterizada por defecto genético de *USP18*, transmisión por herencia autosómica recesiva, además, la regulación negativa defectuosa de *ISG15* conduce a IFN aumentado. En el aspecto clínico, se puede observar TORCH como síndrome.
- Deficiencia de *OAS1*: Caracterizada por defecto genético de *OAS1*, transmisión por herencia autosómica dominante con ganancia de función, nivel bajo de células B, nivel elevado de IFN por reconocimiento de ARN, proteinosis alveolar pulmonar y erupciones cutáneas.

h.2. Defectos que afectan el inflamósoma

- Fiebre mediterránea familiar: Caracterizada por defecto genético de *MEFV*, transmisión por herencia autosómica dominante o recesiva, granulocitos maduros, monocitos activados por citosinas, disminución de la producción de la proteína pirina permite el procesamiento de la IL-1, disminución de la capacidad de apoptosis de los macrófagos, propensión a desarrollar fiebre recurrente, serositis e inflamación que responden a la colchicina. Además, predispone a la vasculitis y la enfermedad inflamatoria intestinal.
- Deficiencia de mevalonato cinasa (síndrome de Hiper IgD): Caracterizada por defecto genético de *MVK*, transmisión por herencia autosómica dominante, alteración

de células somáticas y hematopoyéticas, afecta la síntesis del colesterol, propensión a desarrollar fiebre periódica y leucocitosis con niveles altos de IgD.

- Síndrome de Muckle-Wells: Caracterizada por el defecto genético de *NLRP3* (también llamado NALP3 CIAS1 o PYPAF1), transmisión por herencia autosómica dominante, presencia de células afectadas como polimorfonucleares y monocitos, defecto en la criopirina implicado en la apoptosis leucocitaria y la señalización NF- κ B y el procesamiento de IL-1, propensión a desarrollar urticaria, pérdida de audición neurosensorial y amiloidosis.

- Síndrome autoinflamatorio de frío familiar 1: Caracterizada por defecto genético de *NLRP3*, transmisión por herencia autosómica, presencia de células afectadas como polimorfonucleares y monocitos, defecto en la criopirina implicado en la apoptosis leucocitaria y la señalización NF- κ B y el procesamiento de IL-1, propensión a desarrollar urticaria no pruriginosa, artritis, escalofríos, fiebre y leucocitosis después de la exposición al frío.

- Síndrome autoinflamatorio de frío familiar 2: Caracterizada por el defecto genético de *NLRP12*, transmisión por herencia autosómica, presencia de células afectadas como polimorfonucleares y monocitos, defecto en la criopirina, implicado en la apoptosis leucocitaria y la señalización NF- κ B y el procesamiento de IL-1, propensión a desarrollar urticaria no pruriginosa, artritis, escalofríos, fiebre y leucocitosis después de la exposición al frío.

- Enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal o síndrome cutáneo y articular neurológico infantil crónico: Caracterizada por defecto genético de *NLRP3*, transmisión por herencia autosómica recesiva, presencia de células afectadas como células polimorfonucleares y monocitos, defecto de la criopirina implicado en la apoptosis leucocitaria y la señalización NF- κ B y el procesamiento de IL-1, propensión a desarrollar sarpullido de aparición neonatal, meningitis crónica y artropatía con fiebre e inflamación.

- NLRC4-MAS (síndrome activador de macrófagos) o síndrome familiar autoinflamatorio en frío 4: Caracterizada por defecto genético de *NLRC4*, transmisión por herencia autosómica dominante, presencia de células polimorfonucleares, monocitos y macrófagos alterados. Además, la mutación de ganancia de función en NLRC4 da como resultado una secreción elevada de IL-1 β e IL-18, así como activación de macrófagos. En el aspecto clínico, el paciente puede presentar enterocolitis severa y síndrome de activación de macrófagos.

- PLAID (deficiencia de anticuerpo asociado a PLC γ 2 y desregulación inmune) o síndrome autoinflamatorio de frío familiar 3: Caracterizada por defecto genético de *PLCG2*, transmisión por herencia autosómica dominante y células afectadas como linfocitos B, NK y mastocitos. Así mismo, las mutaciones causan la activación de las vías de IL-1. A nivel clínico, los pacientes pueden presentar urticaria por frío, hipogammaglobulinemia y autoinflamación.

- Deficiencia de NLRP1: Caracterizada por defecto genético de *NLRP1*, transmisión por herencia autosómica recesiva y afectación de leucocitos. Además, se presenta elevación sistémica de IL-18 y caspasa 1, sugiriendo la participación de inflamósoma NLRP1. A nivel clínico, se observa disqueratosis, autoinmunidad y artritis.

- Ganancia de función de NLRP1: Caracterizada por defecto genético de *NLRP1*, transmisión por herencia autosómica dominante con ganancia de función, alteración de queratinocitos, IL-1 β disminuido, carcinoma palmoplantar, cicatriz corneal y papilomatosis respiratoria recurrente.

h.3. Condiciones no relacionadas con el inflamosoma

- Síndrome periódico asociado al receptor de TNF: Caracterizada por efecto genético de *TNFRSF1A*, transmisión por herencia autosómica recesiva, las células afectadas son los polimorfonucleares y monocitos. Además, se presenta con mutaciones del receptor TNF de 55kD que conducen a la retención del receptor intracelular o disminución del receptor de citocina soluble disponible para unirse al TNF. A nivel clínico, un paciente con este trastorno puede presentar fiebre recurrente, serositis, erupción cutánea e inflamación ocular o articular.
- Artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso, síndrome del acné (PAPA), hipercincemia e hipercalprotectinemia: Caracterizada por defecto genético de *PSTPIP1* (también llamado C2BP1), transmisión por herencia autosómica dominante, alteración de tejidos hematopoyéticos y regulación en las células T activadas. Además, la reorganización de actina desordenada conduce a una señalización fisiológica comprometida durante la respuesta inflamatoria. Clínicamente, el paciente puede presentar artritis destructiva, erupción cutánea inflamatoria y miositis.
- Síndrome de Blau: Caracterizada por defecto genético de *NOD2* (también llamado CARD15), transmisión por herencia autosómica dominante y afectación de monocitos. Así mismo, hay presencia de mutaciones en el sitio de unión de nucleótidos de CARD15, posiblemente interrumpiendo las interacciones con los lipopolisacáridos y la señalización de NF-kB. Un paciente con este trastorno es susceptible a uveítis, sinovitis granulomatosa, camptodactilia, erupción cutánea y neuropatías craneales, el 30% desarrolla colitis de Crohn.
- Deficiencia de ADAM17: Caracterizada por defecto genético de *ADAM17*, transmisión por herencia autosómica recesiva, afectación de leucocitos y células epiteliales, producción defectuosa de TNF α , diarrea de comienzo temprano y lesiones en la piel.
- Osteomielitis recurrente multifocal crónica y anemia diseritropoyética congénita (síndrome de Majeed): Caracterizada por defecto genético de *LPIN2*, transmisión por herencia autosómica recesiva. Las células afectadas son neutrófilos y células de la médula ósea. Clínicamente, el paciente puede presentar osteomielitis recurrente multifocal crónica, anemia transfusional y trastornos inflamatorios cutáneos.
- DIRA (deficiencia del antagonista del receptor de interleucina-1): Caracterizada por defecto genético de *IL1RN* y transmisión por herencia autosómica recesiva. Las células afectadas son polimorfonucleares y monocitos, además, las mutaciones en el antagonista del receptor de IL-1 permiten una acción sin oposición de la IL-1. Clínicamente, el paciente es susceptible a aparición neonatal de osteomielitis multifocal estéril, periostitis y pustulosis.

- DITRA (deficiencia del antagonista del receptor IL-36): Caracterizada por defecto genético de *IL36RN*, transmisión por herencia autosómica recesiva. Así mismo, las células afectadas son queratinocitos y leucocitos, además, las mutaciones en *IL-36RN* conducen a aumentar la producción de IL-8. A nivel clínico, un paciente con este trastorno puede presentar psoriasis pustulosa.
- Mutación *SLC29A3*: Caracterizada por defecto genético de *SLC29A3* y transmisión por herencia autosómica recesiva. Así mismo, las células afectadas son leucocitos y células óseas. En el aspecto clínico se puede observar hipertrichosis, hiperpigmentación y síndrome de histiocitosis linfadenopatía plus.
- CAMPS (psoriasis mediada por *CARD14*): Caracterizada por defecto genético de *CARD14* y transmisión por herencia autosómica dominante. Las células afectadas son queratinocitos principalmente. Además, las mutaciones en *CARD14* activan la vía NF-κB y la producción de IL-8. Clínicamente, un paciente con este trastorno es susceptible de desarrollar psoriasis.
- Querubismo: Caracterizada por defecto genético de *SH3BP2* y transmisión por herencia autosómica dominante. Las células afectadas son las células del estroma y células óseas. Además, se presenta con macrófagos hiperactivos y aumento de NF-κB. En el aspecto clínico, un paciente con este trastorno puede presentar degeneración ósea en las mandíbulas.
- CANDLE (dermatitis neutrofílica atípica crónica con lipodistrofia): Caracterizada por defecto genético de *PSMB8*, transmisión por herencia autosómica dominante o recesiva, y alteración de queratinocitos, células B y células adiposas. Se observa incremento de señalización de IFN a través de mecanismos no definidos contracturas, paniculitis y fiebre.
- CANDLE (dermatitis neutrofílica atípica crónica con lipodistrofia): Caracterizada por defecto genético de *PSMG2*, transmisión por herencia autosómica recesiva, y alteración de linfocitos. Se observa incremento de señalización de IFN a través de mecanismos no definidos contracturas, paniculitis, lipodistrofia y anemia hemolítica autoinmune.
- Defecto COPA: Caracterizada por defecto genético de *COPA* y transmisión por herencia autosómica dominante. Las células afectadas son los polimorfonucleares y células específicas de tejido, transporte intracelular defectuoso a través del complejo de proteína de la cubierta I, artritis inflamatoria autoinmune, enfermedad pulmonar intersticial con desregulación de Th17 y producción de autoanticuerpos.
- Otulipenia / ORAS: Caracterizada por defecto genético de *OTULINA* y transmisión por herencia autosómica recesiva. Las células afectadas son los leucocitos. Además, el aumento de la inducción de LUBAC y la activación de NF-κB conducen a altos niveles de citocinas proinflamatorias. Clínicamente, un paciente puede presentar fiebre, diarrea y dermatitis.
- Deficiencia A20: Caracterizada por defecto genético de *TNFAIP3* y transmisión por herencia autosómica dominante con pérdida de función. Además, las células afectadas son los linfocitos y se presenta inhibición defectuosa de la vía de señalización NF-κB. A nivel clínico, el paciente puede presentar artralgia, úlceras mucosas e inflamación ocular.

- Deficiencia de AP1S3: Caracterizada por defecto genético de *AP1S3* y transmisión por herencia autosómica recesiva. Además, las células afectadas son los queratinocitos y existe translocación interrumpida de TLR3. A nivel clínico, el paciente puede presentar psoriasis pustulosa.
- Deficiencia de ALPI: Caracterizada por defecto genético de *ALPI*, transmisión por herencia autosómica recesiva, defecto células epiteliales intestinales, inhibición deficiente de lipopolisacáridos en intestino y enfermedad inflamatoria intestinal.
- TRIM22: Caracterizada por defecto genético de *TRIM22*, transmisión por herencia autosómica recesiva, alteración de macrófagos y células epiteliales intestinales, colitis granulomatosa y enfermedad inflamatoria intestinal.
- Linfoma subcutáneo de células T similar a paniculitis: Caracterizada por defecto genético de *HAVCR2*, transmisión por herencia autosómica recesiva, alteración de leucocitos, actividad incrementada de inflamomas debido a señalización defectuosa del punto de control, paniculitis, infiltrados cutáneos de células T policlonales y linfoma de células T.

i. Fenocopias de los errores innatos de la inmunidad

i.1. Asociado con mutaciones somáticas

- Síndrome linfoproliferativo autoinmune, ALPS-SFAS: Caracterizada por mutación somática en *TNFRSF6*, aumento del nivel de células T $\alpha\beta$ CD4-CD8- doble negativo, nivel normal de células B con mayor cantidad de células B CD5, inmunoglobulinas con nivel normal o aumentado, propensión a desarrollar esplenomegalia, linfadenopatía, citopenias autoinmunes y apoptosis de linfocitos defectuosa.
- Enfermedad leucoproliferativa autoinmune asociada a RAS: Caracterizada por mutación somática en *KRAS* con ganancia de función, nivel normal de células T, linfocitosis de células B, inmunoglobulinas con nivel normal o aumentado, propensión a desarrollar esplenomegalia, linfadenopatía, citopenias autoinmunes, granulocitosis y monocitosis.
- Enfermedad leucoproliferativa autoinmune asociada a RAS: Caracterizada por mutación somática en *NRAS* con ganancia de función, aumento del nivel de células T $\alpha\beta$ CD4-CD8- doble negativo, linfocitosis, nivel normal o aumentado de inmunoglobulinas, propensión a desarrollar esplenomegalia, linfadenopatía y pueden presentar autoanticuerpos.
- Criopirinopatía (síndrome de Muckle-Wells): Caracterizada por mutación somática en *NLRP3*, nivel normal de células T, B e inmunoglobulinas; propensión a desarrollar sarpullido similar a la urticaria, artropatía y signos neurológicos.
- Síndrome hipereosinofílico debido a mutaciones somáticas en STAT5b: Caracterizada por mutación somática de *STAT5B* con ganancia de función, nivel normal de células T, B e inmunoglobulinas, propensión a desarrollar eosinofilia, dermatitis atópica, urticaria y diarrea.

i.2. Asociado con autoanticuerpos

- **Candidiasis mucocutánea crónica:** Caracterizada por presencia de autoanticuerpos contra IL-17 y/o IL-22, nivel normal de células T, B e inmunoglobulinas, propensión a desarrollar endocrinopatía y candidiasis mucocutánea crónica.
- **Inmunodeficiencia de inicio en adultos con susceptibilidad a micobacterias:** presencia de autoanticuerpos contra IFN- γ , disminución de células T naive, nivel normal de células B e inmunoglobulinas, propensión a desarrollar infección por micobacterias, hongos, infecciones por virus varicela zoster y *Salmonella*.
- **Infección recidivante de la piel:** Caracterizada por presencia de autoanticuerpo contra IL-6, Nivel normal de células T, B e inmunoglobulinas y propensión a desarrollar infecciones estafilocócicas.
- **Proteinosis alveolar pulmonar:** Caracterizada por presencia de autoanticuerpo contra GM-CSF, nivel normal de células T, B e inmunoglobulinas, propensión a desarrollar proteinosis alveolar pulmonar, meningitis criptocócica y nocardiosis.
- **Angioedema adquirido:** Caracterizada por presencia de autoanticuerpos contra el inhibidor de proteína C1, nivel normal de células T, B e inmunoglobulinas; propensión a desarrollar angioedema y deficiencia del gen C1 INH (angioedema hereditario).
- **Síndrome hemolítico urémico atípico:** Caracterizada presentar autoanticuerpos contra factor de complemento H, nivel normal de células T, B e inmunoglobulinas y activación espontánea de la vía alternativa del complemento.
- **Timoma con hipogammaglobulinemia (Síndrome de Good):** Caracterizada por presencia de autoanticuerpos contra varias citocinas, aumento de las células T CD8+, ausencia de células B, nivel bajo de inmunoglobulinas, propensión a desarrollar infecciones invasivas bacterianas, virales y oportunistas, autoinmunidad, aplasia pura de células rojas, liquen plano, citopenia, colitis y diarrea crónica.

j. Falla de médula ósea

- **Anemia de Fanconi tipo A:** Caracterizada por defecto genético de *FANCA*, transmisión autosómica recesiva, nivel normal de células T, nivel normal o bajo de células B, alteración de células madre hematopoyéticas, nivel normal o bajo de células NK, anomalías en sistema nervioso central, esqueleto, piel, corazón, tracto gastrointestinal y urogenital, y aumento de rotura cromosómica.
- **Anemia de Fanconi tipo B:** Caracterizada por defecto genético de *FANCB*, transmisión por herencia recesiva ligada al cromosoma X, nivel normal de células T, nivel normal o bajo de células B, alteración de células madre hematopoyéticas, nivel normal o bajo de células NK, anomalías en sistema nervioso central, esqueleto, piel, corazón, tracto gastrointestinal y urogenital, y aumento de rotura cromosómica.
- **Anemia de Fanconi tipo C:** Caracterizada por defecto genético de *FANCC*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T, nivel normal o bajo de células B, alteración de células madre hematopoyéticas, nivel normal o bajo de células NK, anomalías en sistema nervioso central, esqueleto, piel, corazón, tracto gastrointestinal y urogenital, y aumento de rotura cromosómica.
- **Anemia de Fanconi tipo D1:** Caracterizada por defecto genético de *BRCA2*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T, nivel normal o bajo de células B, alteración de células madre hematopoyéticas, nivel normal o

bajo de células NK, anomalías en sistema nervioso central, esqueleto, piel, corazón, tracto gastrointestinal y urogenital, y aumento de rotura cromosómica.

- Anemia de Fanconi tipo D2: Caracterizada por defecto genético de *FANCD2*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T, nivel normal o bajo de células B, alteración de células madre hematopoyéticas, nivel normal o bajo de células NK, anomalías en sistema nervioso central, esqueleto, piel, corazón, tracto gastrointestinal y urogenital, y aumento de rotura cromosómica.

- Anemia de Fanconi tipo E: Caracterizada por defecto genético de *FANCE*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T, nivel normal o bajo de células B, alteración de células madre hematopoyéticas, nivel normal o bajo de células NK, anomalías en sistema nervioso central, esqueleto, piel, corazón, tracto gastrointestinal y urogenital, y aumento de rotura cromosómica.

- Anemia de Fanconi tipo F: Caracterizada por defecto genético de *FANCF*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T, nivel normal o bajo de células B, alteración de células madre hematopoyéticas, nivel normal o bajo de células NK, anomalías en sistema nervioso central, esqueleto, piel, corazón, tracto gastrointestinal y urogenital, y aumento de rotura cromosómica.

- Anemia de Fanconi tipo G: Caracterizada por defecto genético de *XRCC9*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T, nivel normal o bajo de células B, alteración de células madre hematopoyéticas, nivel normal o bajo de células NK, anomalías en sistema nervioso central, esqueleto, piel, corazón, tracto gastrointestinal y urogenital, y aumento de rotura cromosómica.

- Anemia de Fanconi tipo I: Caracterizada por defecto genético de *FANCI*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T, nivel normal o bajo de células B, alteración de células madre hematopoyéticas, nivel normal o bajo de células NK, anomalías en sistema nervioso central, esqueleto, piel, corazón, tracto gastrointestinal y urogenital, y aumento de rotura cromosómica.

- Anemia de Fanconi tipo J: Caracterizada por defecto genético de *BRIP1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T, nivel normal o bajo de células B, alteración de células madre hematopoyéticas, nivel normal o bajo de células NK, anomalías en sistema nervioso central, esqueleto, piel, corazón, tracto gastrointestinal y urogenital, y aumento de rotura cromosómica.

- Anemia de Fanconi tipo L: Caracterizada por defecto genético de *FANCL*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T, nivel normal o bajo de células B, alteración de células madre hematopoyéticas, nivel normal o bajo de células NK, anomalías en sistema nervioso central, esqueleto, piel, corazón, tracto gastrointestinal y urogenital, y aumento de rotura cromosómica.

- Anemia de Fanconi tipo M: Caracterizada por defecto genético de *FANCM*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T, nivel normal o bajo de células B, alteración de células madre hematopoyéticas, nivel normal o bajo de células NK, anomalías en sistema nervioso central, esqueleto, piel, corazón, tracto gastrointestinal y urogenital, y aumento de rotura cromosómica.

- Anemia de Fanconi tipo N: Caracterizada por defecto genético de *PALB2*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T, nivel normal o bajo de células B, alteración de células madre hematopoyéticas, nivel normal o bajo de células NK, anomalías en sistema nervioso central, esqueleto, piel, corazón, tracto gastrointestinal y urogenital, y aumento de rotura cromosómica.

- Anemia de Fanconi tipo O: Caracterizada por defecto genético de *RAD51C*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T, nivel normal o bajo de células B, alteración de células madre hematopoyéticas, nivel normal o

bajo de células NK, anomalías en sistema nervioso central, esqueleto, piel, corazón, tracto gastrointestinal y urogenital, y aumento de rotura cromosómica.

- Anemia de Fanconi tipo P: Caracterizada por defecto genético de *SLX4*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T, nivel normal o bajo de células B, alteración de células madre hematopoyéticas, nivel normal o bajo de células NK, anomalías en sistema nervioso central, esqueleto, piel, corazón, tracto gastrointestinal y urogenital, y aumento de rotura cromosómica.

- Anemia de Fanconi tipo Q: Caracterizada por defecto genético de *ERCC4*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T, nivel normal o bajo de células B, alteración de células madre hematopoyéticas, nivel normal o bajo de células NK, anomalías en sistema nervioso central, esqueleto, piel, corazón, tracto gastrointestinal y urogenital, y aumento de rotura cromosómica.

- Anemia de Fanconi tipo R: Caracterizada por defecto genético de *RAD51*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T, nivel normal o bajo de células B, alteración de células madre hematopoyéticas, nivel normal o bajo de células NK, anomalías en sistema nervioso central, esqueleto, piel, corazón, tracto gastrointestinal y urogenital, y aumento de rotura cromosómica.

- Anemia de Fanconi tipo S: Caracterizada por defecto genético de *BRCA1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T, nivel normal o bajo de células B, alteración de células madre hematopoyéticas, nivel normal o bajo de células NK, anomalías en sistema nervioso central, esqueleto, piel, corazón, tracto gastrointestinal y urogenital, y aumento de rotura cromosómica.

- Anemia de Fanconi tipo T: Caracterizada por defecto genético de *UBE2T*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T, nivel normal o bajo de células B, alteración de células madre hematopoyéticas, nivel normal o bajo de células NK, anomalías en sistema nervioso central, esqueleto, piel, corazón, tracto gastrointestinal y urogenital, y aumento de rotura cromosómica.

- Anemia de Fanconi tipo U: Caracterizada por defecto genético de *XRCC2*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T, nivel normal o bajo de células B, alteración de células madre hematopoyéticas, nivel normal o bajo de células NK, anomalías en sistema nervioso central, esqueleto, piel, corazón, tracto gastrointestinal y urogenital, y aumento de rotura cromosómica.

- Anemia de Fanconi tipo V: Caracterizada por defecto genético de *MAD2L2*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T, nivel normal o bajo de células B, alteración de células madre hematopoyéticas, nivel normal o bajo de células NK, anomalías en sistema nervioso central, esqueleto, piel, corazón, tracto gastrointestinal y urogenital, y aumento de rotura cromosómica.

- Anemia de Fanconi tipo W: Caracterizada por defecto genético de *RFWD3*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal de células T, nivel normal o bajo de células B, alteración de células madre hematopoyéticas, nivel normal o bajo de células NK, anomalías en sistema nervioso central, esqueleto, piel, corazón, tracto gastrointestinal y urogenital, y aumento de rotura cromosómica.

- MIRAGE (mielodisplasia, infección, restricción del crecimiento, hipoplasia adrenal, fenotipos genitales y enteropatía): Caracterizada por defecto genético de *SAMD9*, transmisión por herencia autosómica dominante con ganancia de función, los niveles de células T, B e inmunoglobulinas no han sido reportados, defecto de células madre hematopoyéticas y de células mieloides. A nivel clínico, el paciente puede presentar retardo del crecimiento intrauterino con anomalías gonadales, insuficiencia suprarrenal, síndrome mielodisplásico con aberraciones del cromosoma 7, predisposición a infecciones, enteropatía y ausencia de bazo.

- Síndrome de ataxia y pancitopenia: Caracterizada por defecto genético de *SAMD9L*, transmisión por herencia autosómica dominante con ganancia de función, nivel normal de células T, nivel bajo de células B y alteración de células madre hematopoyéticas y de células mieloides. A nivel clínico, el paciente puede presentar predisposición a síndrome mielodisplásico y alteraciones neurológicas.
- DKCX1: Caracterizada por defecto genético de *DKC1*, transmisión por herencia ligada al cromosoma X, nivel normal o bajo de células T y B, defecto de células madre hematopoyéticas, falla de médula ósea, fibrosis hepática y pulmonar, distrofia ungueal, leucoplasia, pigmentación reticulada de piel, microcefalia y neurodesarrollo retardado.
- DKCA1: Caracterizada por defecto genético de *TERC*, transmisión por herencia autosómica dominante, nivel normal o bajo de células T y B, defecto de células madre hematopoyéticas, falla de médula ósea, fibrosis hepática y pulmonar, distrofia ungueal, leucoplasia, pigmentación reticulada de piel, microcefalia y neurodesarrollo retardado.
- DKCA2: Caracterizada por defecto genético de *TERT*, transmisión por herencia autosómica dominante, nivel normal o bajo de células T y B, defecto de células madre hematopoyéticas, falla de médula ósea, fibrosis hepática y pulmonar, distrofia ungueal, leucoplasia, pigmentación reticulada de piel, microcefalia y neurodesarrollo retardado.
- DKCA3: Caracterizada por defecto genético de *TINF2*, transmisión por herencia autosómica dominante, nivel normal o bajo de células T y B, defecto de células madre hematopoyéticas, falla de médula ósea, fibrosis hepática y pulmonar, distrofia ungueal, leucoplasia, pigmentación reticulada de piel, microcefalia y neurodesarrollo retardado.
- DKCA4: Caracterizada por defecto genético de *RTEL1*, transmisión por herencia autosómica dominante, nivel normal o bajo de células T y B, defecto de células madre hematopoyéticas, falla de médula ósea, fibrosis hepática y pulmonar, distrofia ungueal, leucoplasia, pigmentación reticulada de piel, microcefalia y neurodesarrollo retardado.
- DKCA5: Caracterizada por defecto genético de *TINF2*, transmisión por herencia autosómica dominante, nivel normal o bajo de células T y B, defecto de células madre hematopoyéticas, falla de médula ósea, fibrosis hepática y pulmonar, distrofia ungueal, leucoplasia, pigmentación reticulada de piel, microcefalia y neurodesarrollo retardado.
- DKCA6: Caracterizada por defecto genético de *ACD*, transmisión por herencia autosómica dominante, nivel normal o bajo de células T y B, defecto de células madre hematopoyéticas, falla de médula ósea, fibrosis hepática y pulmonar, distrofia ungueal, leucoplasia, pigmentación reticulada de piel, microcefalia y neurodesarrollo retardado.
- DKCB1: Caracterizada por defecto genético de *NOLA3*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal o bajo de células T y B, defecto de células madre hematopoyéticas, falla de médula ósea, fibrosis hepática y pulmonar, distrofia ungueal, leucoplasia, pigmentación reticulada de piel, microcefalia y neurodesarrollo retardado.
- DKCB2: Caracterizada por defecto genético de *NOLA2*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal o bajo de células T y B, defecto de células madre hematopoyéticas, falla de médula ósea, fibrosis hepática y pulmonar, distrofia ungueal, leucoplasia, pigmentación reticulada de piel, microcefalia y neurodesarrollo retardado.

- DKCB3: Caracterizada por defecto genético de *WRAP53*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal o bajo de células T y B, defecto de células madre hematopoyéticas, falla de médula ósea, fibrosis hepática y pulmonar, distrofia ungueal, leucoplasia, pigmentación reticulada de piel, microcefalia y neurodesarrollo retardado
- DKCB4: Caracterizada por defecto genético de *TERT*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal o bajo de células T y B, defecto de células madre hematopoyéticas, falla de médula ósea, fibrosis hepática y pulmonar, distrofia ungueal, leucoplasia, pigmentación reticulada de piel, microcefalia y neurodesarrollo retardado
- DKCB5: Caracterizada por defecto genético de *RTEL1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal o bajo de células T, nivel bajo de células B, defecto de células madre hematopoyéticas, distrofia ungueal, leucoplasia, falla de medula ósea, inmunodeficiencia severa de células B, retardo del crecimiento intrauterino, retardo del crecimiento, microcefalia, hipoplasia cerebelar y disfunción esofágica.
- DKCB6: Caracterizada por defecto genético de *PARN*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal o bajo de células T, nivel normal o bajo de células B, defecto de células madre hematopoyéticas, retardo del crecimiento, microcefalia e hipoplasia cerebelar.
- DKCB7: Caracterizada por defecto genético de *ACD*, transmisión por herencia autosómica recesiva, nivel normal o bajo de células T, nivel bajo de células B, defecto de células madre hematopoyéticas, falla de la medula ósea, fibrosis hepática, distrofia ungueal, leucoplasia, pigmentación reticulada de piel, retardo del crecimiento, microcefalia y retardo del neurodesarrollo.
- BMFS1: Caracterizada por defecto genético de *SRP72*, transmisión por herencia autosómica dominante, alteración de células madre hematopoyéticas, falla de medula ósea y sordera congénita nerviosa.
- BMFS2: Caracterizada por defecto genético de *ERCC6L2*, transmisión por herencia autosómica recesiva, alteración de células madre hematopoyéticas, falla de medula ósea, dificultad para aprender y microcefalia.
- BMFS5: Caracterizada por defecto genético de *TP53*, transmisión por herencia autosómica dominante, alteración de células madre hematopoyéticas, hipoplasia eritroide y deficiencia de células B.
- Síndrome de Coats plus por deficiencia de *STN1*: Caracterizada por defecto genético de *STN1*, transmisión por herencia autosómica recesiva, niveles normales de células T y B, y alteración de células madre hematopoyéticas. Clínicamente, el paciente puede presentar retardo del crecimiento intrauterino, envejecimiento prematuro, pancitopenia, médula ósea hipocelular, hemorragia gastrointestinal por ectasia vascular y calcificación intracraneal.
- Síndrome de Coats plus por deficiencia de *CTC1*: Caracterizada por defecto genético de *CTC1*, transmisión por herencia autosómica recesiva y alteración de células madre hematopoyéticas. Clínicamente, el paciente puede presentar retardo del crecimiento intrauterino, pelo canoso escaso, uñas distróficas, insuficiencia de la médula ósea, osteopenia, hemorragia gastrointestinal por ectasia vascular, telangiectasia retiniana, calcificación intracraneal y telómeros anormales.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de las IDPs que se describen son diversas, aunque lo que resalta en los reportes es la presencia de infecciones recurrentes. Los pacientes también pueden desarrollar enfermedades autoinmunes, autoinflamatorias, atópicas y malignidad. El tipo y severidad de las infecciones recurrentes varía según el componente del sistema inmune que ha sido afectado. En este contexto, el trastorno inmunológico más leve es la deficiencia selectiva de IgA, mientras que la inmunodeficiencia combinada severa se considera el de mayor severidad (2,15). Así mismo, las infecciones son la principal causa de mortalidad. Las infecciones del tracto respiratorio bajo, sinusitis, otitis media y diarrea son las más frecuentes entre los pacientes con IDP. Aunque, en menor frecuencia, también se describen muchos otros como la artritis, bronquitis, onfalitis, infecciones del tracto respiratorio alto, celulitis con absceso, candidiasis local o sistémica, meningitis, hepatitis e infecciones por el Bacilo de Calmette-Guérin (16–22).

Las manifestaciones de autoinmunidad y enfermedades atópicas que con mayor frecuencia se reportaron son la vasculitis, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia autoinmune, asma y eccema (18). En relación con las malignidades, se describe el desarrollo de linfoma no Hodgkin y leucemia mieloide aguda entre el grupo pacientes con IDP (18). Las complicaciones asociadas son la septicemia, hepatomegalia, bronquiectasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial (16,17,22).

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para el desarrollo de IDP son la consanguinidad de padres y la herencia familiar. La tasa de antecedente de consanguinidad de padres de los pacientes con IDP varía según la cultura, así, los porcentajes pueden alcanzar valores de 11% y 78% (23,24). En relación con la herencia familiar de trastornos de la inmunidad, la frecuencia varía entre 17.2% y 50% (19,24). Por otro lado, también habría mutación de novo que predispondría el desarrollo de IDP, así, se identificó una mutación activadora de novo del gen STAT3 en un paciente con inmunodeficiencia común variable, mientras que otro estudio señaló mutación de novo de STAT1 en al menos cuatro pacientes con candidiasis mucocutánea crónica (25,26).

Diagnóstico

Una herramienta de ayuda para la sospecha inicial de una IDP es la lista de las 10 señales de peligro de la inmunodeficiencia primaria desarrollada por la Jeffrey Modell Foundation: *“presencia de cuatro o más infecciones de oído nuevas en un año, dos o más infecciones de senos paranasales graves en un año, dos meses o más de tratamiento con antibióticos con escaso efecto, dos neumonías o más en un año, dificultad de un bebé o niño pequeño para aumentar de peso y crecer normalmente, abscesos en órganos o abscesos cutáneos profundos recurrentes, aftas persistentes en la boca o infecciones micóticas en la piel, necesidad de recibir antibióticos intravenosos para eliminar las infecciones, dos infecciones profundas o más, incluida la septicemia, y antecedentes familiares de inmunodeficiencia”* (27).

Para establecer el diagnóstico de las IDPs, la historia clínica debe ser ricamente detallada haciendo énfasis en los antecedentes patológicos desde la vida intrauterina, los antecedentes familiares y un examen físico exhaustivo con el objetivo de discernir

un posible caso de IDP de otras patologías que condicionan infecciones recurrentes (28,29).

Los exámenes de laboratorio son imprescindibles para identificar pacientes que requieran exámenes más específicos por el subespecialista (22,29–33). Estas incluyen lo siguiente.:

- Hemograma completo con diferencial
- Nivel de IgG
- Complemento
- Citometría de flujo
- Prueba de función neutrofílica
- Exámenes para evaluar inmunodeficiencias secundarias (VIH, HTLV, CMV, VEB)

Finalmente, el secuenciamiento genético es también importante para confirmar el diagnóstico e identificar la alteración molecular (34).

Los hallazgos de laboratorio varían de acuerdo con el tipo de inmunidad alterado. En los defectos de la inmunidad adaptativa se evidencia alteración del número, función o maduración de cualquier componente de la inmunidad celular y humoral, es decir, de las células T, B y de los anticuerpos. Además, la deficiencia de células T desencadena bajo nivel de producción de anticuerpos por las células B lo que, finalmente, se conduce a una inmunodeficiencia combinada de células T y B (22). Por otro lado, en los defectos de la inmunidad innata se suele encontrar alteración en los neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, células NK, células T NK, células T $\gamma\delta$, linfocitos B1, citoquinas IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, factores estimulantes de colonias de granulocitos, monocitos, monocitos y granulocitos, TNF- α , IFN- γ , patrones de reconocimiento como receptores tipo Toll, lectina fijadora de manosa, entre otros (35)

Tratamiento

El manejo es complejo y puede ser de soporte con antibióticos, antifúngicos y terapia de reemplazo de inmunoglobulinas o definitivo con células madre hematopoyéticas (36). Otro enfoque terapéutico definitivo que se está explorando es la terapia génica que involucra la introducción de una copia funcional del gen defectuoso del paciente en células apropiadas (37). Así mismo, el reemplazo de enzimas es otra alternativa terapéutica, un ejemplo de su aplicación es en las IDPs con deficiencia de adenosina desaminasa (38)

En el manejo de las inmunodeficiencias combinadas o severas combinadas, trastornos que forman parte del tipo de inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral, los pacientes pueden recibir un tratamiento de soporte que comprende el reemplazo de inmunoglobulinas y la profilaxis con antibióticos y antifúngicos, pero, están contraindicadas las vacunas vivas atenuadas por riesgo de infección; sin embargo, también pueden someterse a un tratamiento definitivo lo cual incluye el trasplante de médula ósea o de células madre hematopoyéticas (22).

En relación con la inmunodeficiencia de células B, el manejo principal es la terapia de reemplazo de inmunoglobulinas. Además, la profilaxis antibiótica está indicada en aquellos que padecen de infecciones recurrentes (22,39).

La inmunodeficiencia común variable tiene un comportamiento no definido, motivo por el cual el manejo es sintomático y se previene la recurrencia de las infecciones. En primer lugar, antes de la indicación de reemplazo intravenoso o subcutáneo de IgG debe comprobarse la susceptibilidad de los pacientes con hipogammaglobulinemia a las infecciones, para ello debe evaluarse la respuesta de anticuerpos específicos a la vacuna o el nivel de anticuerpos frente a antígenos. Sin embargo, en pacientes con agammaglobulinemia, las pruebas de respuesta a las vacunas no son necesarias y la terapia de reemplazo de inmunoglobulina debe iniciarse pronto, así también, los pacientes con ausencia de células B deben iniciar esta terapia. La deficiencia selectiva de IgA o IgM no son indicaciones para el reemplazo de IgG. Por otro lado, la deficiencia combinada de células T y B sin causa genética definida acompañado de hipogammaglobulinemia con riesgo de infecciones oportunistas es indicativo para el inicio de profilaxis antibiótica con trimetropin-sulfametoxazol. Los pacientes con alteración severa de células T deben ser derivados a un centro con capacidad de realizar trasplante de células madre. Finalmente, la dosis de IgG intravenosa o subcutánea recomendada es 0.4-0.6g/kg/mes (40).

Para los defectos innatos se recomienda el manejo de acuerdo con el tipo de defecto. Así, por ejemplo, si hay defecto de fagocitos, el manejo es con profilaxis antibiótica y antifúngica, IFN- γ y reemplazo de citoquinas o trasplante de médula ósea (22).

La deficiencia de complemento puede ser manejado con profilaxis antibiótica y vacuna multivalente antimeningocócica debido a un mayor riesgo de estos pacientes a infecciones meningocócicas por *Neisseria meningitidis* (22).

Las fenocopias de los errores innatos de la inmunidad se manejan con anticuerpos monoclonales, citoquinas o inhibidores de citoquinas con el objetivo de inhibir o potenciar ciertas vías de señalización. En este sentido, se hace uso del anticuerpo monoclonal rituximab (anti-CD20), reemplazo enzimático de adenosina desaminasa, INF- γ , agentes anti-TNF- α , antagonistas de IL-1 y los inhibidores del mecanismo diana de la rapamicina (m TOR) (41–45). Otros fármacos en estudio son la neirasilib y leniolisib, ambos inhibidores de PI3K. Finalmente, el emapalumab que es un inhibidor de IFN- γ está siendo considerado como opción de tratamiento de la linfocitosis hemofagocítica (46).

4.2. Antecedentes del estudio

Las IDPs son más frecuentes de lo que se pensaría aunque es considerada un grupo de enfermedades raras (14). Los registros disponibles para la estimación de la prevalencia de las IDPs (European Society for Immunodeficiencies, Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias, United States Immunodeficiency Network, África del Norte, Japón, Irán y Australia / Nueva Zelanda) (47–52) mostraron un registro total de 27 243 casos, pero ello solo reflejaría el 0.45% del número de casos esperados (11).

La prevalencia de las IDPs es alta en algunos países y baja en otros, pero aún con esta variabilidad se han descrito casos a nivel mundial. En este contexto, se describe que la prevalencia es 5.38/100 000 en Francia (47), 5.6/100 000 en Australia (48) y 86.3/100 000 en Estados Unidos (11). Según la prevalencia calculada en

Australia, el número de casos de IDPs ascendería a 390 546 a nivel mundial (48). Por otro lado, siguiendo la mayor prevalencia que sería la de Estados Unidos, el total de pacientes alcanzaría los 6 millones (53). Además, en relación con la incidencia, se estima un total de 10.3 por 100 000 personas/año a nivel mundial, en tanto que el número de casos nuevos por año bordearía los 700 000 pacientes (2,53).

A nivel mundial, diversos reportes describieron la distribución y características de los pacientes con IDP. En este sentido, Llambí y colaboradores (2002), describieron 2050 casos registrados entre los años 1993 y febrero de 2001 en el Registro Español de Inmunodeficiencias Primarias. En este estudio se reportaron a las siguientes categorías como los más frecuentes: inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos (68.4%), deficiencia combinada de células Ty B (13.1%) y los defectos de complemento (10.1%)(54). En Australia y Nueva Zelanda, Kirkpatrick y colaboradores (2007) detallaron que el 53.6% era varón, mientras que las categorías más prevalentes fueron la deficiencia de anticuerpos (77%) y otros síndromes de inmunodeficiencias primarias bien definidas (7.5%) (48). Wang y colaboradores. (2011) describieron las características clínicas de 195 pacientes diagnosticados con IDP entre los años 2004 y 2009 en China; los tipos de IDPs más prevalentes descritos fueron la deficiencia de anticuerpos (48.2%), otros síndromes de inmunodeficiencias bien definidos (20.5%) y las inmunodeficiencias de células T y B (10.8%). Además, la edad media de inicio de síntomas fue 6 meses, la edad media al momento de diagnóstico fue 38 meses, y el 12.3% de pacientes falleció durante el estudio (16). En Taiwán, Lee y colaboradores (2011) describieron 215 pacientes que fueron diagnosticados entre los años 1985 y 2010. Entre las categorías de IDP de mayor frecuencia se encontraron a síndromes de inmunodeficiencias bien definidos (37.7%), deficiencia predominante de anticuerpos (25.1%) e inmunodeficiencias de células T y B (15.8%), mientras que en el 74% de pacientes, la edad de inicio de los síntomas fue a los 3 años (17). Kilic y colaboradores (2013), en Turquía, reportaron 1435 casos de IDP registrados en dos centros de referencia de inmunodeficiencia primaria entre los años 2004 y 2010, ellos describieron que la inmunodeficiencia de anticuerpos (73.5%) fue la categoría más común, seguida de los trastornos autoinflamatorios (13.3%), otras inmunodeficiencias bien definidas (5.5%), defectos congénitos de número o función fagocítica (3.5%) e inmunodeficiencias combinadas de células T y B (2%) (18). En Irán, Aghamohammadi y colaboradores (2014) presentaron 731 casos diagnosticados y registrados en el Registro de Inmunodeficiencias Primarias de Irán entre los años 2006 y 2013. Las IDPs de mayor prevalencia fueron la deficiencia de anticuerpos (32.3%), las inmunodeficiencias combinadas (22.3%) y defecto del número y/o función fagocítica (17.4%); en relación con la edad de inicio de los síntomas, en 119 casos se presentaron antes de primer mes de vida; en 406 pacientes, antes del primer año y en 30, después de los 14 años. Adicionalmente, el 18.7% falleció durante el estudio (19). Mellouli y colaboradores (2015) evaluaron 710 pacientes con IDP registrados entre los años 1988 y 2012 en el Centro de Referencia de Túnez. En este informe se mostró que la inmunodeficiencia combinada de células B y células T (28,6%) fue las más prevalente. Otras categorías frecuentes fueron los defectos congénitos de fagocitos (25.4%), otros síndromes de inmunodeficiencia bien definidos (22.7%) y la deficiencia de anticuerpos (17.7%) (55). En Suiza, Marschal y colaboradores describieron 348 pacientes registrados entre los años 2008 y 2014 en el Registro Nacional Suizo para Inmunodeficiencias Primarias. En este estudio se evidenció que el 68.4% tenía una edad mayor o igual a 18 años y el 31.6% era menor de 18 años. En relación con los tipos de IDP, las categorías más prevalentes fueron la inmunodeficiencia de anticuerpos (62%), trastornos fagocíticos (9%) y trastornos

autoinflamatorios (7%) (56). Al-Herz y colaboradores (2019) reseñaron 314 pacientes con IDPs con edad media de 25 meses diagnosticados entre los años 2004 y 2018 en Kuwait. En el grupo de estudio, se encontró que las inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral (31.8%), las inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas asociadas (21.7%), las deficiencias predominantes de anticuerpos (17.8%) y las enfermedades de desregulación inmune (15%) son las categorías de IDP con mayor frecuencia. El tiempo promedio de demora diagnóstica fue 27 meses. Además, en el 86% de los pacientes, los síntomas comenzaron antes de los 5 años (24).

En Latinoamérica, en la página web de LASID hasta marzo de 2022, se describió un total de 8965 casos de IDP, de ellos, Argentina (2886, 32.2%), Brasil (2099, 23.4%) y México (2004, 22.4%) son los países que reportaron mayor número de casos. En relación con los tipos de IDP, los más frecuentes fueron la inmunodeficiencia predominio de defecto de anticuerpos (60.9%), la inmunodeficiencia combinada con características sindrómicas o asociadas (13.4%) y el defecto congénito del número o función de células fagocíticas (7.5%). Las enfermedades más registradas fueron la deficiencia selectiva de IgA (1567 casos), la inmunodeficiencia común variable con defecto genético no conocido (1100 casos) y la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia (616). Por otro lado, las IDPs fueron más frecuentes en los hombres (59.7%) y en pacientes pediátricos menores de 18 años (52.7%) (57).

En esta línea, Carneiro-Sampaio y colaboradores, en el año 2013, describieron un total de 1008 casos de IDP registrados entre los años 1978 y 2011. El 56% de ellos fue varón y el 64.5% tenía menos de 20 años. Así mismo, la categoría de mayor frecuencia fue la inmunodeficiencia de anticuerpos (61%) cuya prevalencia tuvo un comportamiento creciente de acuerdo con la edad, así, en los menores de 2 años se presentó en el 15%, mientras que en los mayores de 30 años afectó al 84%. Así mismo, otros trastornos de la inmunidad frecuentes fueron la deficiencia selectiva de IgA y la inmunodeficiencia común variable (58). Lugo Reyes y colaboradores (2016) presentaron las características de 161 pacientes con IDP seguidos entre los años 1991 y 2012 en un Instituto Nacional de Pediatría de Ciudad de México. El 68% fueron hombres, la edad media de inicio de infecciones fue 12 meses y la edad diagnóstica, 52 meses. Así mismo, los tipos de IDPs más frecuentes fueron la deficiencia predominante de anticuerpos (29.8%), defectos del número o función fagocíticas (26.7%) y otros síndromes de inmunodeficiencia bien definidos (26.1%)(59). En otro estudio realizado en este país, en la ciudad de Aguascalientes y alrededores, Álvarez-Cordona y colaboradores (2016) detallaron las características clínicas de un grupo de 15 pacientes con IDP quienes tenían una edad media de 5 años y fueron diagnosticados entre diciembre de 2011 y diciembre de 2012. La inmunodeficiencia predominante de anticuerpos (5 pacientes) y los síndromes bien definidos (2 pacientes) fueron las categorías que se presentaron con mayor frecuencia (60). Mientras que en Venezuela, Linares y colaboradores (2019) describieron 32 pacientes con IDP diagnosticados entre los años 2014 y 2017 en el Instituto de Inmunología Clínica Facultad de Medicina de la ciudad de Mérida. Se explicó que la deficiencia predominante de anticuerpos (40.6%), inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral (21.8%) y defecto congénito de fagocitos (18.7%) fueron los trastornos más frecuentes (21). Otros estudios realizados en países vecinos se describen a continuación. Montoya y colaboradores (2002), en Colombia, entre los años 1994 y 2002, presentaron las características clínicas de 98 pacientes con IDP

donde el 56% fueron hombres y las categorías más frecuentes fueron la deficiencia de anticuerpos (40.8%) y las deficiencias combinadas (21.4%) (61). Años más tarde, en este mismo país, Pedraza y colaboradores (2018), analizaron 75 pacientes menores de 16 años diagnosticados con IDP entre los años 2010 y 2016 en un hospital de cuarto nivel en Bogotá. Especificaron que 55 (73.3%) de ellos fueron hombres y el 40% se encontraban en el grupo de edad comprendido entre 1 y 5 años, y las IDPs más frecuentes fueron la deficiencia de anticuerpos (56%) y la deficiencia de células T, B o combinados (38%) (20).

A nivel nacional, en el Perú, Veramendi-Espinoza y colaboradores (2017) especificaron que las IDPs más frecuentes fueron la deficiencia de anticuerpos (35.6%), defectos congénitos de fagocitos (22.2%) y defectos intrínsecos de la inmunidad innata (17.8%) (9). En otro estudio realizado por Matos-Benavides y colaboradores, se describió el análisis genético de 21 pacientes con diagnóstico de agammaglobulinemia primaria. La edad media de ellos fue 8.67 años y el 95.2% fue varón. En 20 pacientes, la mutación fue del gen *BTK*. En cuanto al tratamiento, 18 pacientes recibieron inmunoglobulina, 2 fueron sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos y todos recibieron profilaxis antibiótica. Así mismo, se encontró que 12 tuvieron dos o más episodios de neumonía en un año y 11 tuvieron poca ganancia de peso o retardo en el crecimiento siendo estas señales de peligro de la Joffrey Modell Foundation las más frecuentes (62).

5. Justificación

El reconocimiento y diagnóstico de las IDPs de manera temprana puede disminuir los casos de mortalidad y reducir las complicaciones de la enfermedad (63,64), por ello, es importante que los médicos, especialmente aquellos de centros de primer nivel de atención, se familiaricen con al menos el reconocimiento de las IDPs a través de los signos de alarma (63,65). Así mismo, el diagnóstico temprano significa ahorro sustancial de costos en comparación con los no diagnosticados (66). Adicionalmente, el diagnóstico temprano reduce el número de hospitalizaciones, se reporta que el 70% de pacientes con IDP se hospitalizan antes del diagnóstico, mientras que después de esta alrededor del 48% ya no requiere hospitalizaciones (3).

Además del seguimiento del paciente, es fundamental promover la concientización de las IDPs entre los profesionales médicos y el público en general para evitar la muerte prematura y tomar una actitud de prevención de complicaciones. Para un abordaje eficiente de estos pacientes, es necesaria la cooperación multidisciplinaria entre los diferentes profesionales de salud y multicéntrica a nivel nacional e internacional (9,18).

Conocer el comportamiento clínico y laboratorio de los pacientes con IDP es importante para que el médico pueda establecer el diagnóstico y tratamiento precisos, además de prever comorbilidades que podrían desarrollar los pacientes.

6. Objetivos

a. Objetivo general

Determinar las características clínicas, laboratoriales y terapéuticas de niños y adolescentes con inmunodeficiencia primaria registrados en el Instituto Nacional de Salud del Niño entre los años 2012 y 2018.

b. Objetivos específicos

Describir las características sociodemográficas de niños y adolescentes con inmunodeficiencia primaria registrados en el Instituto Nacional de Salud del Niño entre los años 2012 y 2018.

Evaluar las características clínicas de niños y adolescentes con inmunodeficiencia primaria registrados en el Instituto Nacional de Salud del Niño entre los años 2012 y 2018.

Describir las características laboratoriales de niños y adolescentes con inmunodeficiencia primaria registrados en el Instituto Nacional de Salud del Niño entre los años 2012 y 2018.

Describir las características terapéuticas de niños y adolescentes con inmunodeficiencia primaria registrados en el Instituto Nacional de Salud del Niño entre los años 2012 y 2018.

II. METODOLOGÍA

1. Área de estudio

Pediatría, inmunología

2. Diseño de estudio

Estudio no experimental

3. Tipo de estudio

Estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo.

4. Población de estudio

Niños y adolescentes con edades entre 0 y 17 años 11 meses 29 días con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria registrados en el Registro de Atención de la Unidad Funcional de Asma, Alergia e Inmunología que fueron atendidos entre los años 2012 y 2018. Esta población, según la Oficina de Estadística de la Unidad Funcional de Asma, Alergia e Inmunología, fue 72 personas.

5. Marco muestral

Se trabajó con toda la población de niños y adolescentes con edades entre 0 y 17 años 11 meses 29 días con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria, por tanto, no fue necesario el cálculo del tamaño muestral.

6. Unidad de análisis

Pacientes de 0 a 17 años 11 meses 29 días con inmunodeficiencia primaria que asistieron al consultorio externo de la Unidad Funcional de Asma, Alergias e Inmunología del Instituto Nacional de Salud del Niño entre enero de 2012 y diciembre de 2018.

7. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

Se incluyeron las historias clínicas de niños y adolescentes con edades entre 0 y 17 años 11 meses 29 días con el diagnóstico de inmunodeficiencia primaria registrados en el Instituto Nacional de Salud del Niño entre el 2012 y 2018.

Para el estudio se consideraron las historias que cuenten con los datos sociodemográficos, clínicos, laboratoriales y terapéuticos. Los datos de laboratorio incluyeron los resultados del hemograma, nivel sérico de inmunoglobulinas (IgE, M, A y G), conteo de linfocitos por citometría de flujo (linfocitos T CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+ y CD56+CD16+) y nivel sérico de complemento (C3, C4).

Criterios de exclusión

Se excluyeron las historias clínicas con datos:

- Sociodemográficos poco legibles o con diagnósticos imprecisos.
- Clínicos poco legibles o con diagnósticos imprecisos.
- Laboratoriales poco legibles o con diagnósticos imprecisos.
- Terapéuticos poco legibles o con diagnósticos imprecisos.

8. Variables

Variables sociodemográficas:

Procedencia, sexo, edad, fallecimiento, edad de inicio de síntomas, edad al momento del diagnóstico, demora diagnóstica, consanguinidad de padres, antecedente familiar de IDP, parentesco con el familiar con IDP y muerte familiar prematura.

Variables clínicas:

Tipo de inmunodeficiencia primaria, análisis genético, clasificación internacional de enfermedades 10 (CIE)-10, hospitalizaciones totales, hospitalizaciones totales anuales, hospitalizaciones prediagnósticas, hospitalizaciones anuales prediagnósticas, hospitalizaciones postdiagnósticas, hospitalizaciones anuales postdiagnósticas e infecciones postdiagnósticas.

Variables de laboratorio:

Número de plaquetas, nivel de hemoglobina, número de leucocitos, número de linfocitos, número de neutrófilos, número de eosinófilos, número de basófilos, número de monocitos, nivel sérico de inmunoglobulina A, nivel sérico de inmunoglobulina G, nivel sérico de inmunoglobulina M, nivel sérico de inmunoglobulina E, número de células TCD3+, número de células TCD3+CD4+,

número de células TCD3+CD8+, número de células CD19+, número de células CD56CD16, número de C3 y número de C4.

Variables terapéuticas

Terapia farmacológica e intervención quirúrgica

Variable	Dimensiones	Indicadores	Valor	Criterio de medición	Naturaleza y escala	Técnica e instrumento de recolección
Tipo de inmunodeficiencia primaria	Clínico	Diagnóstico consignado en la historia clínica	<p>Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral</p> <p>Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas</p> <p>Inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos</p> <p>Enfermedades de desregulación inmune</p> <p>Defecto congénito del número o función de células fagocíticas</p> <p>Defectos de la inmunidad innata e intrínseca</p> <p>Desórdenes autoinflamatorios</p> <p>Deficiencias del complemento</p> <p>Fenocopias de los errores innatos de la inmunidad</p>	Diagnóstico consignado en la historia clínica	Cualitativa y nominal	Revisión de historia clínica
Análisis genético	Clínico	Análisis genético consignado en la historia clínica	<p>Si</p> <p>No</p>	Análisis genético consignado en la historia clínica	Cualitativo y nominal	Revisión de historia clínica
CIE 10	Clínico	Diagnóstico según la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª edición consignado en la historia clínica	<p>B37 D84.8 D81.8</p> <p>D47.9 D84.9 D81.9</p> <p>D70 G11.0 D82.0</p> <p>D71 G11.3 D82.3</p> <p>D76.1 D81.0 D82.4</p> <p>D80.0 D81.1 D83.9</p> <p>D80.5 D81.2</p> <p>D80.7 K52.8</p>	Diagnóstico según la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª edición consignado en la historia clínica	Cualitativo y nominal	Revisión de historia clínica

9. Operacionalización de variables

Procedencia	Social	Procedencia consignada en la historia clínica	Amazonas Ancash Apurímac Arequipa Ayacucho Cajamarca Callao Puno Piura Cusco Huancavelica Ica Pasco Junín la libertad Lambayeque Tumbes Moquegua Loreto Ucayali Madre de Dios	Procedencia consignada en la historia clínica	Cualitativa y nominal	Revisión de historia clínica
Sexo	Social	Sexo consignado en historia clínica	Mujer Hombre	Sexo consignado en historia clínica	Cualitativa y nominal	Revisión de historia clínica
Edad	Social	Años cumplidos al momento de la recolección de datos	0 – 11 años 11 meses 29 días: Niño 12 - 17 años 11 meses 29 días: Adolescente	Número de años cumplidos calculados según la fecha de nacimiento consignada en la historia clínica	Cuantitativa y de razón	Revisión de historia clínica
Edad de inicio de síntomas	Social	Años cumplidos al momento del inicio de síntomas	0 – 11 años 11 meses 29 días: Niño 12 - 17 años 11 meses 29 días: Adolescente	Número de años cumplidos	Cuantitativa y de razón	Revisión de historia clínica
Edad al momento del diagnóstico	Social	Años cumplidos al momento del diagnóstico	0 – 11 años 11 meses 29 días: Niño 12 - 17 años 11 meses 29 días: Adolescente	Número de años cumplidos	Cuantitativa y de razón	Revisión de historia clínica
Demora diagnóstica	Social	Diferencia de años entre la edad de inicio de síntomas y la edad de diagnóstico	≤1 1.01-2.00 2.01-3.00 3.01-4.00 4.01<	Número de años transcurridos desde la edad de inicio de síntomas hasta la edad de diagnóstico	Cuantitativa y de razón	Revisión de historia clínica
Fallecimiento	Biológico	Fallecimiento consignado en historia clínica	Si No	Fallecimiento consignado en historia clínica	Cualitativa y nominal	Revisión de historia clínica

Consanguinidad de padres	Biológica	Consanguinidad de padres consignada en historia clínica	Si No	Individuos emparentados por lazos familiares con vínculo de sangre y con hijo en común	Cualitativa y nominal	Revisión de historia clínica
Antecedente familiar de IDP	Social	Antecedente familiar de IDP consignado en historia clínica	Si No	Antecedente familiar de IDP consignado en historia clínica	Cualitativa y nominal	Revisión de historia clínica
Parentesco con el familiar con IDP	Social	Parentesco con el familiar con IDP consignado en historia clínica	Madre/padre Hijo Abuelo Hermano Tío Sobrino Primo	Parentesco hasta el cuarto grado con el familiar con IDP consignado en historia clínica	Cualitativa y nominal	Revisión de historia clínica
Muerte familiar prematura	Biológico	Familiar con muerte durante la niñez consignado en historia clínica	Si: Fallecimiento de familiar durante la niñez con edad comprendido entre 0 y 11 años 11 meses 29 días No	Familiar con muerte durante la niñez consignado en historia clínica	Cualitativa y nominal	Revisión de historia clínica
Hospitalizaciones totales	Clínico	Numero de hospitalizaciones consignado en la historia clínica	Numérico	Numero de hospitalizaciones consignado en la historia clínica	Cuantitativa y ordinal	Revisión de historia clínica
Hospitalizaciones totales anuales	Clínico	Número de hospitalizaciones anuales	Numérico	Numero de hospitalizaciones entre la edad del paciente al momento de la recolección de datos	Cuantitativa y ordinal	Revisión de historia clínica
Hospitalizaciones prediagnósticas anuales	Clínico	Número de hospitalizaciones anuales antes del diagnóstico	Numérico	Numero de hospitalizaciones dividido por la edad del paciente al momento del diagnóstico	Cuantitativa y ordinal	Revisión de historia clínica
Hospitalizaciones postdiagnósticas anuales	Clínico	Número de hospitalizaciones anuales después del diagnóstico	Numérico	Numero de hospitalizaciones dividido por los años transcurridos desde el diagnóstico hasta el momento de la	Cuantitativa y ordinal	Revisión de historia clínica

				recolección de datos		
Terapia farmacológica	Clínico	Fármaco administrado por la especialidad de inmunología clínica	Inmunoglobulina humana Profilaxis antibiótica Antimicóticos Corticoides Factor estimulante de colonias	Fármaco administrado por la especialidad de inmunología clínica	Cualitativo y nominal	Revisión de historia clínica
Intervención quirúrgica	Clínico	Intervención quirúrgica (trasplante de precursores hematopoyéticos)	Si No	Trasplante de células madre hematopoyéticas o Trasplante de médula ósea	Cualitativo y nominal	Revisión de historia clínica
Presencia de infecciones	Clínico	Diagnóstico de infecciones subyacentes a la inmunodeficiencia primaria	Infecciones de vías respiratorias bajas Infecciones de la piel y faneras Infecciones digestivas altas Infecciones digestivas bajas Infecciones otorrinolaringológicas Infecciones osteoarticulares Infección del tracto urinario Miscelánea: Candidiasis, meningitis	Infecciones que el paciente ha presentado a lo largo de su vida	Cualitativa y nominal	Revisión de historia clínica
Complicaciones clínicas	Clínica	Complicaciones clínicas subyacentes a la IDP	Desnutrición crónica Hepatoesplenomegalia Sepsis Bronquiectasias Autoinmunidad Malignidad	Complicaciones clínicas subyacentes a la inmunodeficiencia primaria	Cualitativa y nominal	Revisión de historia clínica
Enfermedades asociadas	Clínica	Enfermedades asociadas a las IDPs	Asma bronquial Dermatitis atópica Rinitis alérgica	Enfermedades asociadas consignadas en la historia clínica	Cualitativa y nominal	Revisión de historia clínica

Número de plaquetas	Clínico	Registro cuantitativo plaquetas	Numérico	Dosaje cuantitativo (células/uL)	Cuantitativa y ordinal	Revisión de historia clínica
Nivel de hemoglobina	Clínico	Registro cuantitativo de hemoglobina	Numérico	Dosaje cuantitativo en gr/dL	Cuantitativa y ordinal	Revisión de historia clínica
Nivel sérico de inmunoglobulina A	Clínico	Registro cuantitativo de inmunoglobulina A	Numérico	Dosaje cuantitativo en mg/dL	Cuantitativa y ordinal	Revisión de historia clínica
Nivel sérico de inmunoglobulina G	Clínico	Registro cuantitativo de inmunoglobulina G	Numérico	Dosaje cuantitativo en mg/dL	Cuantitativa y ordinal	Revisión de historia clínica
Nivel sérico de inmunoglobulina M	Clínico	Registro cuantitativo de inmunoglobulina G	Numérico	Dosaje cuantitativo en mg/dL	Cuantitativa y ordinal	Revisión de historia clínica
Nivel sérico de inmunoglobulina E	Clínico	Registro cuantitativo de inmunoglobulina E	Numérico	Dosaje cuantitativo en mg/dL	Cuantitativa y ordinal	Revisión de historia clínica
Número de leucocitos	Clínico	Registro cuantitativo de leucocitos	Numérico	Dosaje cuantitativo (células/uL)	Cuantitativa y ordinal	Revisión de historia clínica
Número de linfocitos	Clínico	Registro cuantitativo de linfocitos	Numérico	Dosaje cuantitativo en valores absoluto y porcentual	Cuantitativa y ordinal	Revisión de historia clínica
Número de neutrófilos	Clínico	Registro cuantitativo de neutrófilos	Numérico	Dosaje cuantitativo en valores absoluto y porcentual	Cuantitativa y ordinal	Revisión de historia clínica
Número de eosinófilos	Clínico	Registro cuantitativo de eosinófilos	Numérico	Dosaje cuantitativo en valores absoluto y porcentual	Cuantitativa y ordinal	Revisión de historia clínica
Número de basófilos	Clínico	Registro cuantitativo de basófilos	Numérico	Dosaje cuantitativo en valores absoluto y porcentual	Cuantitativa y ordinal	Revisión de historia clínica
Número de monocitos	Clínico	Registro cuantitativo de monocitos	Numérico	Dosaje cuantitativo en valores absoluto y porcentual	Cuantitativa y ordinal	Revisión de historia clínica

Número de células TCD3+	Clínico	Registro cuantitativo de células TCD3	Numérico	Dosaje cuantitativo en valores absoluto y porcentual	Cuantitativa y ordinal	Revisión de historia clínica
Número de células TCD3+CD 4+	Clínico	Registro cuantitativo de células TCD4	Numérico	Dosaje cuantitativo en valores absoluto y porcentual	Cuantitativa y ordinal	Revisión de historia clínica
Número de células TCD3+CD 8+	Clínico	Registro cuantitativo de células TCD8	Numérico	Dosaje cuantitativo en valores absoluto y porcentual	Cuantitativa y ordinal	Revisión de historia clínica
Número de células CD19+	Clínico	Registro cuantitativo de células CD19	Numérico	Dosaje cuantitativo en valores absoluto y porcentual	Cuantitativa y ordinal	Revisión de historia clínica
Número de células CD 56 + CD16+	Clínico	Registro cuantitativo de células CD 56 + 16	Numérico	Dosaje cuantitativo en valores absoluto y porcentual	Cuantitativa y ordinal	Revisión de historia clínica
Nivel sérico de C3	Clínico	Registro cuantitativo de células C3	Numérico	Dosaje cuantitativo en mg/dL	Cuantitativa y ordinal	Revisión de historia clínica
Nivel sérico de C4	Clínico	Registro cuantitativo de células C4	Numérico	Dosaje cuantitativo en mg/dL	Cuantitativa y ordinal	Revisión de historia clínica

10. Plan de recolección de datos

El proyecto de tesis fue ejecutado en el Instituto Nacional de Salud del Niño y para ello fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de dicha institución a través del oficio N° 310-2020-CIEI-INSN (Anexo 1). Así mismo, fue aprobado por el Comité de Investigación de la Escuela Profesional de Medicina Humana de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos a través de la Resolución Decanal N° 001922-2020-D-FM/UNMSM (Anexo 2).

Se seleccionó, revisó y transcribió las variables requeridas de las historias clínicas que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión a la ficha de recolección (Anexo 3), posteriormente, los datos fueron copiados a una base de datos virtual en el programa Microsoft Excel 2020.

11. Plan de análisis de los datos

La descripción de variables cualitativas se realizó con frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas fueron sometidas a evaluación de su distribución normal a través de la prueba Shapiro-Wilks y las variables con distribución normal se describieron con media aritmética y desviación estándar, mientras que las variables distribución no normal fueron descritas con medianas y cuartiles. La comparación de medias de variables con distribución normal se realizó con la prueba paramétrica t de Student para muestras independientes, mientras que para la comparación de medianas de las variables con distribución no normal se usó la prueba no paramétrica U de Mann Whithney para dos muestras independientes. Para comparar dos muestra no independientes con distribución no normal se usó la prueba Wilcoxon para muestra relacionadas. Para la comparación de medianas entre 3 o más muestras independientes se usó la prueba de Kruskal-Wallis. Se aceptó el valor $p < 0.05$ para la determinación de diferencia significativa en las pruebas estadísticas. Finalmente, se usó el programa Microsoft Excel 2020 para las gráficas y el software IBM SPSS Statistics versión 23.0 para el análisis estadístico.

12. Consideraciones éticas

Los datos obtenidos de la historia clínica fueron de conocimiento solo de la autora de la tesis y los asesores. A cada paciente se le asignará un código para la protección de identidad al momento de tabularse en programa Microsoft Excel.

Todos los procedimientos del presente estudio tratan de preservar la integridad y los derechos fundamentales de los pacientes sujetos a investigación, de acuerdo con los lineamientos de las buenas prácticas clínicas y de ética en investigación biomédica. Se garantiza la confidencialidad de los datos obtenidos. Así mismo, el proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Salud del Niño y el Comité de Ética de la Facultad de Medicina San Fernando.

13. Consentimiento informado

El presente estudio no amerita consentimiento informado.

14. Limitaciones

La limitación principal fue la falta de acceso a las historias clínicas de los pacientes fallecidos, al momento del estudio se encontró 13 pacientes fallecidos cuyas historias fueron trasladadas fuera del INSN donde se ejecutó el proyecto. Sin embargo, se pudo recabar algunos datos de sus fichas virtuales; estas no contaban con todas las variables del estudio y debido a ello podría haberse subestimado algunos resultados.

15. Fuentes de financiamiento

El trabajo fue autofinanciado

16. Conflicto de interés

La autora y los asesores declaran no tener conflictos de interés.

17. Cronograma de actividades y presupuesto

Diagrama de Gantt

	2021					
	Marzo- julio de 2020	Agosto de 2020	Setiembre- octubre de 2020	Noviembre de 2020	Diciembre de 2020 – febrero 2021	Marzo 2021
Aprobación del proyecto de investigación por Comité de Ética del Instituto Nacional de Salud del Niño	X					
Aprobación del proyecto de investigación por Comité de Ética de la Facultad de Medicina San Fernando		X	X	X		
Resolución decanal de la Facultad de Medicina San Fernando					X	
Recolección de datos					X	
Control de calidad de datos					X	
Análisis de datos					X	
Preparación del informe final					X	
Sustentación de tesis						X

Presupuesto

Bienes y servicios		Cantidad	Costo unitario	Total
Recursos humanos	Recolección de datos	1 persona	300	300
	Análisis estadístico	1 persona	500	500
Recursos físicos	Material de escritorio	1	10	10
	Fotocopias e impresión (proyecto, instrumento de recolección de datos)	1	20	20
Recursos tecnológicos	Computadora portátil	1	2000	2000
TOTAL				S/. 2830

18. Recursos disponibles

La autora cuenta con los siguientes recursos		
Recursos humanos	Recolección de datos	X
	Análisis estadístico	X
Recursos físicos	Material de escritorio	X
	Fotocopias e impresión (proyecto, instrumento de recolección de datos)	X
Recursos tecnológicos	Computadora portátil	X

III. RESULTADOS

Se revisó 88 historias clínicas de pacientes con IDP atendidos en la Unidad Funcional de Asma, Alergia e Inmunología del INSN. Se excluyeron 5 de ellos debido a que el diagnóstico no era preciso, en consecuencia, solo se consideró el análisis de 83 historias clínicas.

El análisis se realizó según el sexo, grupo etario y el tipo de IDP. El grupo etario comprendió a niños y adolescentes definidos como menores y mayores de 12 años, respectivamente según el Ministerio de Salud del Perú, mientras que el tipo de IDP estuvo conformado por los 9 fenotipos de IDP de acuerdo con la Unión Internacional de las Sociedades de Inmunología 2017.

Variables sociodemográficas

Sexo

Los pacientes hombres fueron 51 (61.4%), mientras que, según el grupo etario, 62(74.7%) de los pacientes eran niños (Tabla 1). El grupo que comprende mayor número de pacientes fue el de niños hombres con 39 (47.0%) individuos.

Tabla 1. Distribución de los pacientes con IDP atendidos en el INSN 2012-2018 según el grupo etario y el sexo (n=83).

Grupo etario	Sexo					
	Mujer		Hombre		Total	
	n	%	n	%	n	%
Niño	23	27.7	39	47.0	62	74.7
Adolescente	9	10.8	12	14.5	21	25.3
Total	32	38.6	51	61.4	83	100

Edad

Al momento del estudio, los pacientes tenían una edad mínima de 1 y máxima de 17.9 años, mientras que la edad media era 9.4 ± 4.4 años (Tabla 2) La diferencia de medias de la edad según sexo no fue significativa ($p=0.53$).

Tabla 2. Medias y desviaciones estándar de las edades los pacientes con IDP atendidos en el INSN 2012-2018 según el grupo etario y el sexo (n=73)

Grupo etario	Sexo					
	Mujer		Varón		Total	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Niño	7.1	2.3	7.1	2.7	7.1	2.5
Adolescente	13.9	1.6	16	2	15.1	2
Total	8.9	3.7	9.5	4.7	9.4	4.4

DE: Desviación estándar

Fallecimiento

Se reportaron 13 (15.7%) pacientes fallecidos hasta el momento de la realización del estudio, de ellos, 12 (92.3%) fueron niños (Tabla 3). Así mismo, 4/18 tenían el diagnóstico de defecto congénito del número o función de células fagocíticas; 3/18, inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas; 3/8, defectos de la inmunidad innata e intrínseca; 2/7, inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral y 1/27, inmunodeficiencias con predominio de defecto de anticuerpos (Tabla 4).

Tabla 3. Distribución de los pacientes con IDP fallecidos atendidos en el INSN 2012-2018 según grupo etario y sexo (n=13).

Grupo etario	Sexo					
	Mujer		Varón		Total	
	n	%	n	%	n	%
Niño	2	15.4	10	76.9	12	92.3
Adolescente	1	7.7	0	0	1	7.7
Total	3	23.1	10	76.9	13	100

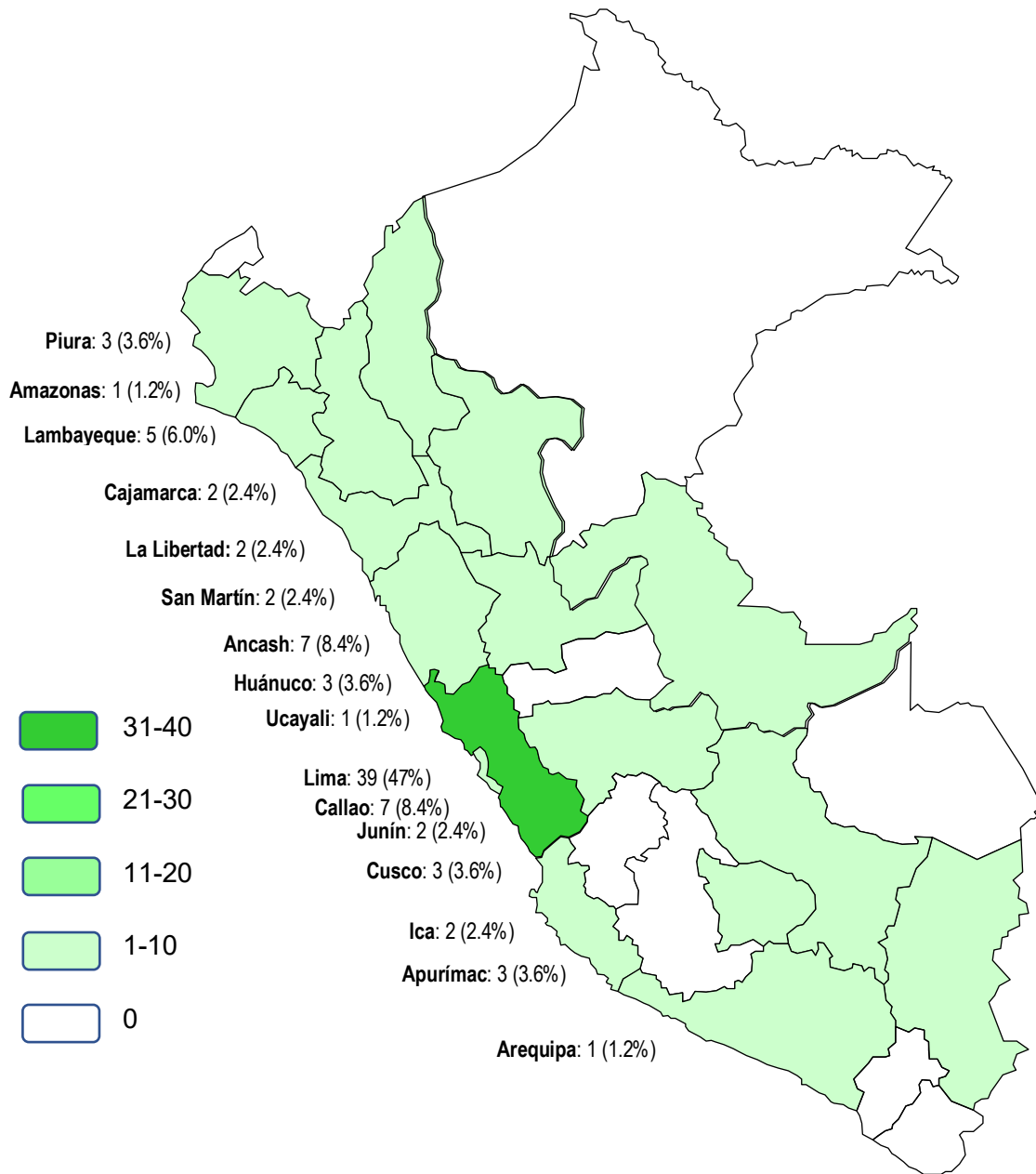
Tabla 4. Distribución de los pacientes con IDP fallecidos atendidos en el INSN 2012-2018 según el tipo de IDP (n=83).

Tipos de inmunodeficiencia primaria	Fallecimiento					
	Si		No		Total	
	n	%	n	%	n	%
Defecto congénito del número o función de células fagocíticas	4	4.8	14	16.9	18	21.7
Defectos de la inmunidad innata e intrínseca	3	3.6	5	6	8	9.6
Enfermedades de desregulación inmune	0	0	5	6	5	6
Inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos	1	1.2	26	31.3	27	32.5
Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas	3	3.6	15	18.1	18	21.7
Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral	2	2.4	5	6	7	8.4
Total	13	15.7	70	84.3	83	100

Procedencia

Lima fue la región de procedencia más frecuente con 39 (47%) pacientes, seguido por Ancash 7 (8.4%) y Callao 7 (8.4%) (Figura 1).

Figura 1. Distribución de los pacientes con IDP atendidos en el INSN 2012-2018 según la región de procedencia (n=83).



Historia familiar: consanguinidad de padres, familiar con IDP y muerte prematura familiar

Se evidenció que 6 (7.2%) pacientes tenían el antecedente de consanguinidad entre padres. De estos pacientes, 2 tenían el diagnóstico de defecto congénito del número o función de células fagocíticas; 2, enfermedad de desregulación inmune; 1, defecto de inmunidad innata e intrínseca y 1, IDP no clasificada. Así mismo, 12

(14.5%) pacientes tenían al menos un familiar fallecido por causa sospechosa de IDP durante la niñez. En relación con el antecedente de familiar de IDP, 10 (12%) pacientes tenían algún familiar con diagnóstico o manifestaciones clínicas sospechosas de IDP.

La Figura 2 detalla el grado de parentesco entre el paciente y el familiar con IDP. 5 familiares son hermanos de los pacientes el cual es el tipo de parentesco más frecuente. Además, el trastorno inmunológico más frecuente fue el síndrome de Wiskott-Aldrich que se encontró en 3 (30.0%) familiares (Figura 3).

Figura 2. Distribución de los familiares con IDP según su parentesco con el paciente atendido en el INSN 2012-2018 (n=10).

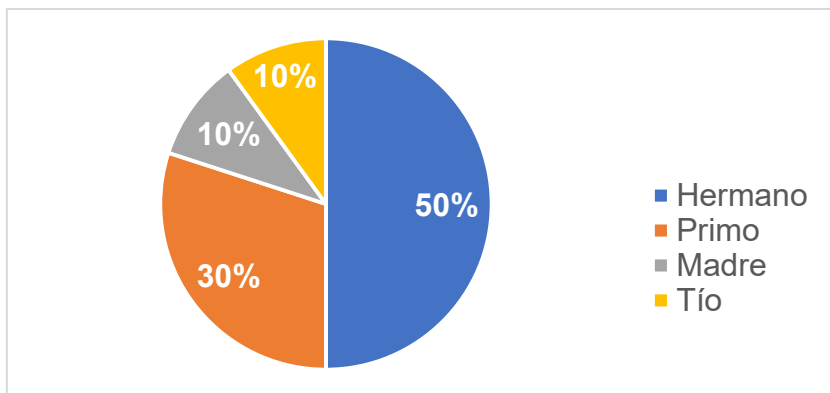
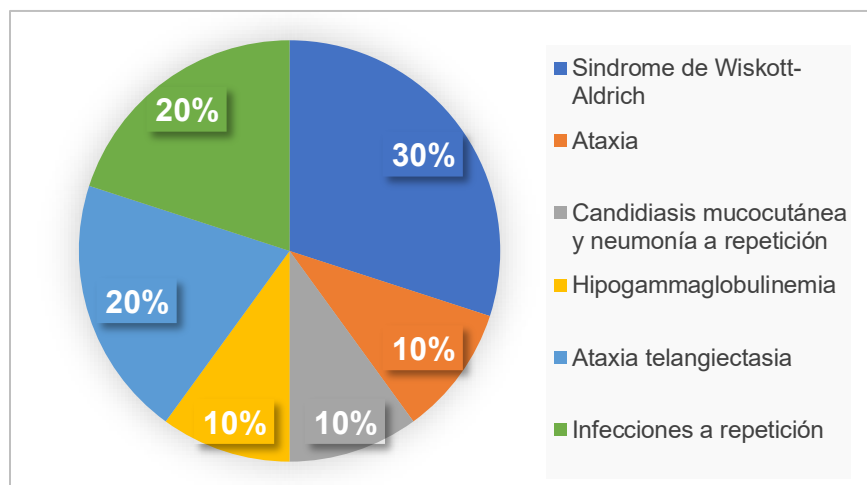


Figura 3. Distribución del trastorno inmunológico del familiar del paciente atendido en el INSN 2012-2018 (n=10)



Edad de inicio de síntomas

Las edades mínima y máxima del inicio de síntomas fueron 0 y 12 años, respectivamente. La mediana fue 0.7 años (RIC 0.1-1.0). Los adolescentes tuvieron una mediana de edad de inicio de síntomas de 1.0 año (RIC 0.5-4.5), mientras que en los niños fue 0.4 años (RIC 0.1-1.0); así mismo, se encontró diferencia

estadísticamente significativa entre las medianas de la edad de inicio de síntomas de estos grupos ($p=0.00$) (Tabla 5). Por otro lado, la diferencia de medianas según el sexo no fue significativa ($p=0.97$).

Tabla 5. Medianas y rangos intercuantiles de la edad de inicio de síntomas de pacientes con IDP atendidos en el INSN 2012-2018 según el grupo etario y el sexo (n=81).

Grupo etario	Edad de inicio de síntomas					
	Mujer		Varón		Total	
	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ
Niño	0.5	0.1-1	0.3	0.1-1	0.4	0.1-1
Adolescente	1	0.4-6	1	0.5-5	1	0.5-4.5
Total	0.7	0.1-1.5	0.5	0.1-1	0.7	0.1-1

RIC: rango intercuartil

El 74.7% de los pacientes tuvo los primeros síntomas antes del primer año y el 88.9% de los pacientes con defecto congénito del número o función de células fagocíticas y el 80% de aquellos con desregulación inmune iniciaron los síntomas antes del primer año de vida (Tabla 6).

Tabla 6. Distribución de la edad de inicio de síntomas de los pacientes con IDP atendidos en el INSN 2012-2018 según el tipo de IDP (n=83).

Tipos de inmunodeficiencia primaria	Edad de inicio de síntomas										Total	
	≤1		1.01-2.0		2.01-3.0		3.01-4.0		4.01≤			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Defecto congénito del número o función de células fagocíticas	16	88.9	0	0	0	0	0	0	2	11.1	18	100
Defectos de la inmunidad innata e intrínseca	6	75	0	0	0	0	0	0	2	25	8	100
Enfermedades de desregulación inmune	4	80	0	0	0	0	0	0	1	20	5	100
Inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos	19	70.4	5	18.5	2	7.4	0	0	1	3.4	27	100
Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas	14	77.8	1	5.6	0	0	1	5.6	2	11.1	18	100
Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral	5	71.4	1	14.3	1	14.3	0	0	0	0	7	100
Total	62	74.7	7	8.4	3	3.6	1	1.2	8	9.6	83	100

En relación con los tipos de IDP y la edad de inicio de síntomas, se encontró que los pacientes con defecto congénito del número o función de células fagocíticas y aquellos con inmunodeficiencia que afecta la inmunidad celular y humoral manifestaron los primeros síntomas de manera más temprana, estos tuvieron una mediana de 0.2 (RIC 0.1-0.4) y 0.3 (RIC 0.1-2.0), respectivamente (Tabla 7).

Tabla 7. Medianas y rangos intercuartilares de la edad de inicio de síntomas de los pacientes con IDP atendidos en el INSN 2012-2018 según el tipo de IDP (n=83)

Tipos de inmunodeficiencia primaria	Edad de inicio de síntomas			
	Mínimo	Máximo	Mediana	RIC
Defecto congénito del número o función de células fagocíticas	0	10	0.2	0.1-0.4
Defectos de la inmunidad innata e intrínseca	0	10	0.8	0.3-4.4
Enfermedades de desregulación inmune	0.1	12	1.0	0.5-6.5
Inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos	0	10	1.0	0.5-1.7
Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas	0	5	0.5	0.1-1.5
Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral	0	3	0.3	0.1-2
Total	0	12	0.7	0.1-1

RIC: rango intercuartilar

Edad de diagnóstico

La edad a la que fueron diagnosticados los pacientes tuvo un valor mínimo de 0.17 años, un máximo de 14 años y una mediana de 2.5 años (RIC 1.0-5.7). Según el grupo etario, la mediana de la edad de diagnóstico de los adolescentes fue 7.7 años (RIC 4.0-10.0), mientras que en los niños fue 2.0 años (RIC 0.5-4.0) (Tabla 8). Además, 21 (28%) pacientes fueron diagnosticados en el primer año, 29 (38.6%) entre el primer y cuarto año, y 25 (33.3%) después de los 4 años (Tabla 9). Las medianas de las edades de diagnóstico entre hombres y mujeres no tuvieron una diferencia significativa ($p=0.20$), de modo contrario, la diferencia entre las medianas en los niños y adolescentes fue estadísticamente significativa ($p=0.00$).

Tabla 8. Medianas y rangos intercuartilares de la edad de diagnóstico de los pacientes con IDP atendidos en el INSN 2012-2018 según el grupo etario y el sexo (n=75)

Grupo etario	Edad de diagnóstico					
	Mujer		Varón		Total	
	Mediana	RIC	Mediana	RIC	Mediana	RIC
Niño	2.0	1.5-4.5	1.5	0.5-3.7	2.0	0.5-4.0
Adolescente	8.7	5.3-12.5	5.5	2.2-9.6	7.7	4.0-10.0
Total	4.0	2.0-7.5	2.0	0.7-5.0	2.5	1.0-5.7

RIC: rango intercuartilar

Tabla 9. Distribución de la edad de diagnóstico de los pacientes con IDP atendidos en el INSN 2012-2018 según el tipo de IDP (n=75).

Tipos de inmunodeficiencia primaria	Edad de diagnóstico											
	≤1		1.01-2.0		2.01-3.0		3.01-4.0		4.01≤		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Defecto congénito del número o función de células fagocíticas	7	43.7	4	25	2	12.5	1	6.3	2	12.5	16	100
Defectos de la inmunidad innata e intrínseca	1	12.5	2	25	0	0	1	12.5	4	50	8	100
Enfermedades de desregulación inmune	2	50	2	50	0	0	0	0	0	0	4	100
Inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos	3	12.5	7	29.2	1	4.2	2	8.3	11	45.8	24	100
Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas	6	35.3	0	0	3	17.6	2	11.8	6	35.3	17	100
Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral	2	33.3	0	0	1	16.7	1	16.7	2	33.3	6	100
Total	21	28	15	20	7	9.3	7	9.3	25	33.3	75	100

Los pacientes con defecto de la inmunidad innata e intrínseca, inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos e inmunodeficiencia que afecta la inmunidad

celular y humoral fueron los que tuvieron edad de diagnóstico mayor y, de forma correspondiente, sus medianas fueron 4 años (RIC 1.6-8), 4 años (RIC 1.9-6.4) y 3.5 años (RIC 0.5-5.3) (Tabla 10).

Tabla 10. Medianas y rangos intercuantiles de la edad de diagnóstico de los pacientes con IDP atendidos en el INSN 2012-2018 (n=83) según el tipo de IDP.

Tipos de inmunodeficiencia primaria	Edad de diagnóstico			
	Mínimo	Máximo	Mediana	RIC
Defecto congénito del número o función de células fagocíticas	0.2	10	1.7	0.4-2.9
Defectos de la inmunidad innata e intrínseca	0.5	13	4	1.6-8
Enfermedades de desregulación inmune	0.3	2	1.5	0.5-2
Inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos	0.2	14	4	1.9-6.4
Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas	0.3	12	3	0.7-6.5
Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral	0.3	6	3.5	0.5-5.3
Total	0.2	14	2.1	1.0-5.7

RIC: rango intercuartil

Demora diagnóstica

La mediana fue 1.4 años (RIC 0.4-3.5) con un mínimo de 0 años y un máximo de 12 años. La demora diagnóstica fue menos de un año en 30 pacientes (41.1%) y fue más de 4 años en 12 pacientes (16.4%). La diferencia de medianas entre hombres y mujeres fue significativa ($p=0.04$). Además, el retraso en el diagnóstico fue menos de 2 años en la mayoría de las IDPs, así, el 100% de las enfermedades de desregulación inmune y en el 75% de aquellos con defecto congénito del número o función de células fagocíticas fue diagnosticado antes del periodo de tiempo mencionado. Por otro lado, el 62.5% de los pacientes con inmunodeficiencia combinada con características sindrómicas o asociadas tuvo una demora diagnóstica de más de 2 años (Tabla 11).

Tabla 11. Distribución de la demora diagnóstica de los pacientes con IDP atendidos en el INSN 2012-2018 según el tipo de IDP (n=73).

Tipos de inmunodeficiencia primaria	Demora diagnóstica										Total	
	≤1		1.01-2.0		2.01-3.0		3.01-4.0		4.01≤			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Defecto congénito del número o función de células fagocíticas	8	50	4	25	3	18.7	1	6.3	0	0	16	100
Defectos de la inmunidad innata e intrínseca	2	25	2	25	2	25	1	12.5	1	12.5	8	100
Enfermedades de desregulación inmune	3	100	0	0	0	0	0	0	0	0	3	100
Inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos	9	37.5	3	12.5	2	8.3	3	12.5	7	29.2	24	100
Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas	6	37.5	0	0	4	25	2	12.5	4	25	16	100
Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral	2	33.3	1	16.7	2	33.3	1	16.7	0	0	6	100
Total	30	41.1	10	13.7	13	17.8	8	11	12	16.4	73	100

Los pacientes con inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos, inmunodeficiencia combinada con características sindrómicas o asociadas e inmunodeficiencia que afecta la inmunidad celular y humoral tienen las medianas de demora diagnóstica más prolongadas con valores de 2.3 (RIC 0.9-4.7), 2.6 (RIC 0.5-4.3) y 2.5 (RIC 0.4-3.3), respectivamente (Tabla 12).

Tabla 12. Medianas y rangos intercuartiles de la demora diagnóstica de los pacientes con IDP atendidos en el INSN 2012-2018 según el tipo de IDP (n=73).

Tipos de inmunodeficiencia primaria	Demora diagnóstica			
	Mínimo	Máximo	Mediana	RIC
Defecto congénito del número o función de células fagocíticas	0	4	1	0.1-2.3
Defectos de la inmunidad innata e intrínseca	0.1	8.4	1.9	0.7-3.4
Enfermedades de desregulación inmune	0	1	0.2	-
Inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos	0	12	2.3	0.9-4.7
Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas	0.3	11	2.6	0.5-4.3
Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral	0.3	4	2.5	0.4-3.3
Total	0	12	1.4	0.4-3.5

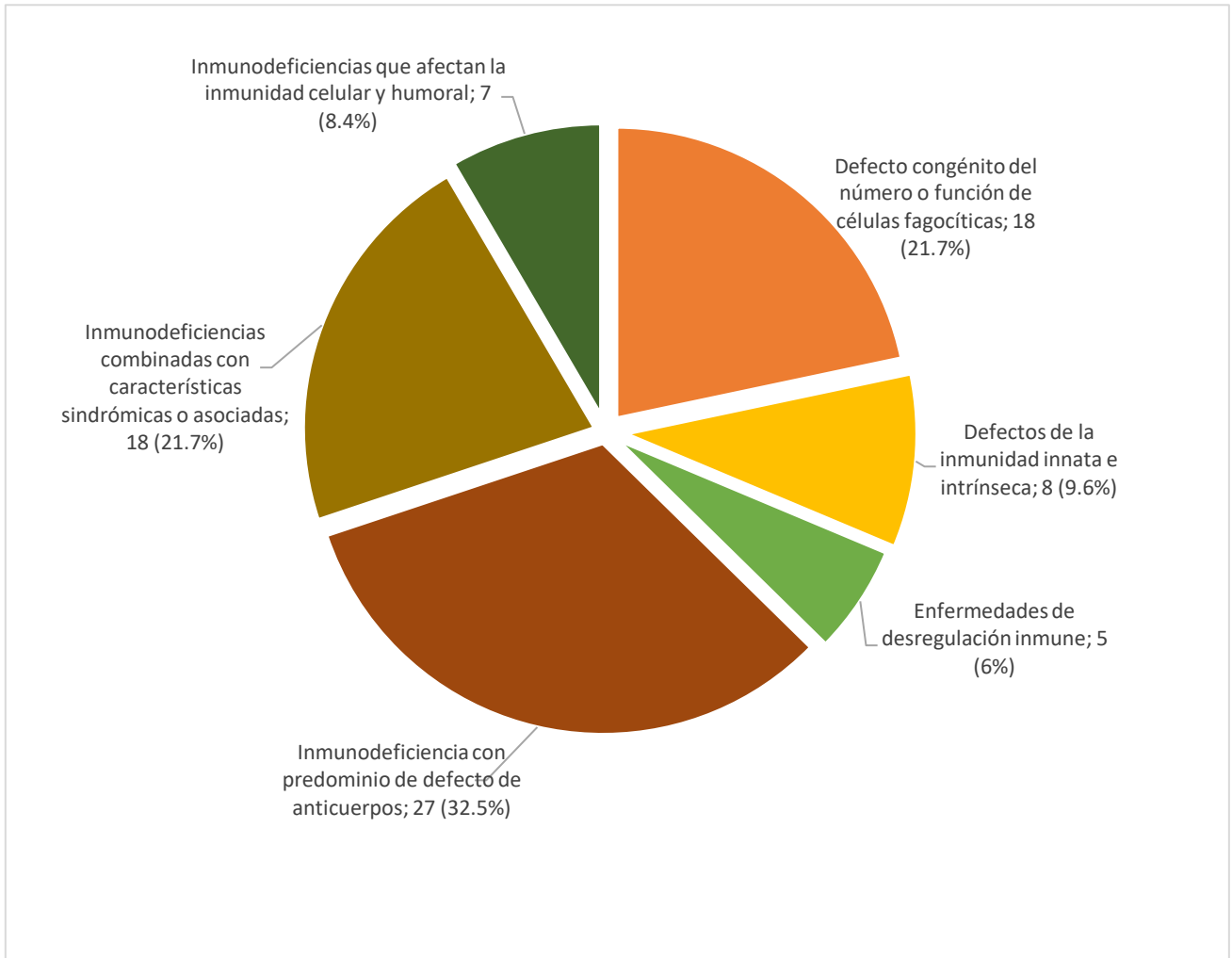
RIC: rango intercuartil

Variables clínicas

Tipo de inmunodeficiencia primaria

El subgrupo de IDP más frecuente es la inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos que se diagnosticó en 27 (32.5%) pacientes, seguidamente se encuentran las inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas y el defecto congénito del número o función de células fagocíticas cada uno comprende 18 (21.7%) pacientes (Figura 4).

Figura 4. Distribución de los tipos de IDP de los pacientes atendidos en el INSN 2012-2018 (n=83)



El subgrupo de IDP más frecuente en ambos sexos es la inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos que comprende 11 (13.3%) mujeres y 16 (15.7%) hombres. En relación con el grupo etario, este mismo trastorno compromete a 17 (20.5%) niños y 10 (12%) adolescentes (Tabla 13).

Tabla 13. Distribución de los pacientes atendidos en el INSN 2012-2018 según el tipo de IDP, el sexo y el grupo etario (n=83)

Tipos de inmunodeficiencia primaria	Sexo				Grupo etario				Total	
	Mujer		Hombre		Niño		Adolescente		n	%
	n	%	n	%	n	%	N	%		
Inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos	11	13.3	16	19.3	17	20.5	10	12	27	32.5
Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas	8	9.6	10	12	13	15.7	5	6	18	21.7
Defecto congénito del número o función de células fagocíticas	5	6	13	15.7	16	19.3	2	2.4	18	21.7
Defectos de la inmunidad innata e intrínseca	5	6	3	3.6	6	7.2	2	2.4	8	9.6
Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral	1	1.2	6	7.2	6	7.2	1	1.2	7	8.4
Enfermedades de desregulación inmune	2	2.4	3	3.6	4	4.8	1	1.2	5	6
Total	32	38.6	51	61.4	62	74.7	21	25.3	83	100

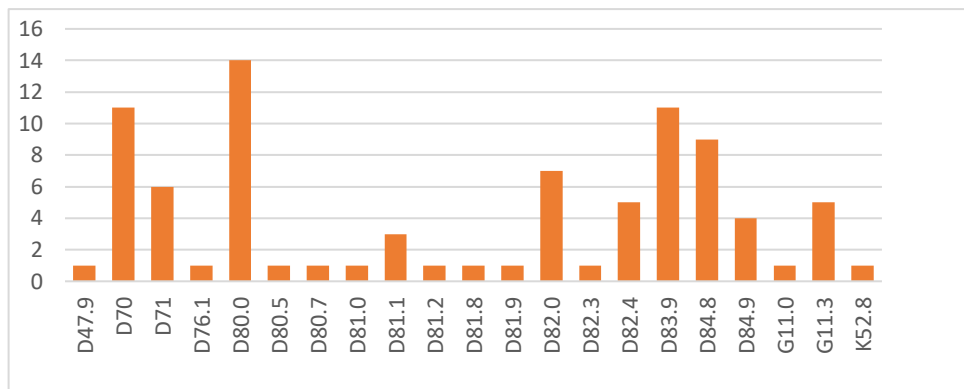
Estudio molecular

31 (37.3%) de 83 pacientes cuentan con estudio molecular.

Clasificación Internacional de Enfermedades 10 (CIE 10)

Las enfermedades inmunológicas más frecuentes son la hipogammaglobulinemia hereditaria (D80.0) diagnosticadas en 14 (16.3%) pacientes; neutropenia (D70), en 11 (12.8%) pacientes e inmunodeficiencia común variable no especificada (D83.9), en 11 (12.8%) pacientes (Figura 5).

Figura 5. Distribución de las IDP según la Clasificación Internacional de Enfermedades 10 en los pacientes atendidos en el INSN 2012-2018 (n=83).



Hospitalizaciones

El número de hospitalizaciones totales mínimo y máximo fue 0 y 16, respectivamente, mientras que las expresadas anualmente corresponden a 0 y 3 hospitalizaciones-año.

60 (de 66 pacientes que cuentan con datos de hospitalización) fueron hospitalizados al menos una vez antes del diagnóstico. Además, 20 pacientes de 66 (30.3%) no tuvieron hospitalizaciones después del diagnóstico.

Sobre las hospitalizaciones prediagnósticas, el mínimo y máximo valor fueron 0 y 13, respectivamente, mientras que en las hospitalizaciones anuales prediagnósticas, el mínimo y máximo número fueron 0 y 12.1 hospitalizaciones-año, respectivamente. Finalmente, el número mínimo y el máximo de hospitalizaciones postdiagnósticas fueron 0 y 12, respectivamente, mientras que las hospitalizaciones anuales postdiagnósticas tuvieron valores mínimo y máximo de 0 y 6 hospitalizaciones-año, correspondientemente.

Las medianas de las hospitalizaciones totales, hospitalizaciones totales anuales, pre diagnósticas, anuales prediagnósticas, postdiagnósticas y anuales postdiagnósticas fueron 5 (RIC 3.0-6.0), 0.6 (RIC 0.3-1.0), 3.0 (RIC 1.0-4.0), 1.0 (RIC 0.4-2.5), 1.5 (RIC 0.03.0) y 0.4 (RIC 0.4-0.7), respectivamente (Tabla 14).

La diferencia de medianas de las hospitalizaciones totales, prediagnósticas y postdiagnósticas entre niños y adolescentes fue no significativa con valores de $p=0.27$, $p=0.6$ y $p=0.3$ de manera correspondiente; sin embargo, la diferencia de medianas de las hospitalizaciones totales anuales, anuales prediagnósticas y anuales postdiagnósticas fue significativa con valores de $p=0.00$, $p=0.00$ y $p=0.04$, respectivamente. La diferencia de las medianas según el sexo fue significativa ($p=0.03$) para las hospitalizaciones anuales prediagnósticas, mientras que fue no significativa para el número de hospitalizaciones totales ($p=0.9$), totales anuales ($p=0.7$), prediagnósticas, ($p=0.1$), postdiagnósticas ($p=0.9$) y anuales postdiagnósticas ($p=0.8$). Finalmente, la diferencia de medianas de las hospitalizaciones pre y postdiagnósticas fue significativa ($p=0.012$).

Tabla 14. Medianas y rangos intercuartílicos de las hospitalizaciones en pacientes con IDP atendidos en el INSN 2012-2018 según el sexo y el grupo etario (n=83).

Sexo y grupo etario	Hospitalizaciones											
	Totales		Totales anuales		Prediagnósticas		Prediagnósticas anuales		Postdiagnósticas		Postdiagnósticas anuales	
	Mediana	RIC	Mediana	RIC	Mediana	RIC	Mediana	RIC	Mediana	RIC	Mediana	RIC
Sexo												
Mujer	4.0	2.0-6.0	0.5	0.3-1.0	2.0	1.0-3.0	0.7	0.3-1.0	2.0	0.0-4.0	0.3	0.0-0.8
Varón	5.0	3.0-6.3	0.6	0.4-1.2	3.0	2.0-5.0	1.3	0.7-3.4	1.0	0.0-3.0	0.4	0.1-0.7
Grupo etario												
Niño	5.0	3.0-6.0	0.7	0.5-1.1	3.0	1.0-5.0	1.3	0.7-3.0	2.0	1.0-3.0	0.4	0.2-0.9
Adolescentes	4.0	2.5-6.0	0.2	0.2-0.4	3.0	2.0-3.0	0.3	0.2-0.9	0.0	0.0-4.0	0.0	0.0-0.6
Total	5.0	3.0-6.0	0.6	0.3-1.0	3.0	1.0-4.0	1.0	0.4-2.5	1.5	0.0-3.0	0.4	0.0-0.7

RIC: rango intercuartilar

La distribución de las variables de hospitalización según el tipo de IDP se muestra en la Tabla 15.

Sobre la hospitalización anual en los pacientes con defecto congénito del número o función de células fagocíticas, los valores mínimo y máximo fueron 0.1 y 3 hospitalizaciones-año, respectivamente. Además, la mediana fue 0.5 (RIC 0.4-1.3).

En el grupo de los pacientes con diagnóstico de defectos de la inmunidad innata e intrínseca, las hospitalizaciones anuales mínima y máxima fueron 0.1 y 0.8 hospitalizaciones-año, respectivamente, mientras que su mediana fue 0.4 (RIC 0.2-0.7).

Los pacientes con enfermedades de desregulación inmune tuvieron una mediana de hospitalizaciones anuales de 0.6 (RIC 0.3-1.5) y valores mínimo y máximo de 0.2 y 2 hospitalizaciones-año, correspondientemente.

Seguidamente, el grupo de pacientes con inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos tuvo hospitalizaciones anuales que oscilan entre 0.0 y 2.0 hospitalizaciones-año con una mediana de 0.6 (RIC 0.3-0.9).

En los pacientes con inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas, las hospitalizaciones anuales oscilaron entre 0.0 y 1.7 hospitalizaciones-año y su mediana fue 0.4 (RIC 0.2-0.9).

Finalmente, en los pacientes con inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral, los valores mínimo y máximo fueron 0.4 y 2.3 hospitalizaciones-año, respectivamente, mientras que la mediana fue 0.8 (RIC 0.5-2.0) hospitalizaciones-año.

La comparación de medianas entre los 6 tipos de IDP descritos arriba no existe diferencia significativa con respecto a las hospitalizaciones totales ($p=0.1$), totales anuales ($p=0.3$), prediagnósticas ($p=0.1$), anuales prediagnósticas ($p=0.1$), postdiagnósticas ($p=0.1$) y anuales postdiagnósticas ($p=0.3$).

Tabla 15. Medianas y rangos intercuartílicos de las hospitalizaciones en pacientes con IDP atendidos en el INSN 2012-2018 según el tipo de IDP (n=83)

Tipos de inmunodeficiencias primarias	Hospitalizaciones											
	Totales		Totales anuales		Prediagnósticas		Prediagnósticas anuales		Postdiagnósticas		Postdiagnósticas anuales	
	Mediana	RIC	Mediana	RIC	Mediana	RIC	Mediana	RIC	Mediana	RIC	Mediana	RIC
Inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos	5.0	3.0-6.0	0.6	0.3-1.0	3.0	2.7-5.0	1.0	0.3-2.9	1.0	0.0-2.3	0.4	0.1-0.7
Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas	5.0	2.3-6.0	0.4	0.2-0.9	3.0	1.5-4.5	0.7	0.3-1.8	1.0	0.0-3.5	0.3	0.0-0.6
Defecto congénito del número o función de células fagocíticas	3.5	2.0-5.3	0.5	0.4-1.3	2.0	1.0-4.0	1.3	0.5-5.9	2.0	1.0-4.0	0.5	0.2-0.9
Defectos de la inmunidad innata e intrínseca	3.0	2.0-6.0	0.4	0.2-0.7	2.5	1.0-4.3	0.5	0.2-1.2	0.5	0.0-2.3	0.2	0.0-0.5
Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral	6.0	5.0-14.0	0.8	0.5-2.0	3.5	2.0-7.0	2.1	0.8-6.0	2.5	0.7-9.7	0.4	0.1-1.4
Enfermedades de desregulación inmune	3.0	2.0-5.0	0.5	0.3-1.5	1.5	-	2.2	-	0.5	-	0.1	-
Total	5.0	3.0-6.0	0.6	0.3-1.0	3.0	1.0-4.0	1.0	0.4-2.5	1.5	0.0-3.0	0.4	0.0-0.7

RIC: rango intercuartilar

Infecciones

Se encontró al menos una infección recurrente en 80 pacientes (96.4%). Las infecciones más frecuentes desde el diagnóstico hasta el momento del estudio fueron la neumonía (62.7%), diarrea aguda (43.4%) y otitis media (24.1%) (Tabla 16).

Tabla 16. Distribución de las infecciones de los pacientes con IDP atendidos en el INSN 2012-2018 según el tipo de IDP según el tipo de IDP (n=83)

Categoría	Inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos	Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas	Defecto congénito del número o función de células fagocíticas	Defectos de la inmunidad innata e intrínseca	Inmunodeficiencia que afectan la inmunidad celular y humoral	Enfermedad de desregulación inmune	Número de casos (% total)
Respiratorias bajas							
Neumonía	21	11	12	2	5	1	52 (62.7)
Tuberculosis multisistémica	1	-	-	3	-	-	4 (4.8)
Tuberculosis pulmonar	-	-	-	-	-	1	1 (1.2)
Bronquitis	3	3	-	1	1	1	9 (10.8)
Digestivas bajas							
Diarrea aguda	17	4	7	3	3	2	36 (43.4)
Diarrea crónica	4	3	4	-	1	-	12 (14.5)
Colitis	-	-	-	-	-	1	1 (1.2)
Enterocolitis	-	1	-	-	-	-	1 (1.2)
Peritonitis	-	1	1	-	-	-	2 (2.4)
Digestivas altas							
Candidiasis oral	3	2	3	-	-	-	8 (9.6)
Candidiasis esofágica	2	2	-	6	4	1	15 (18.1)

Vías urinarias	5	2	4	4	-	1	16 (19.3)
Osteoarticulares							
Artritis séptica	3	-	-	-	-	-	3 (3.6)
Osteomielitis	1	-	-	-	-	-	1 (1.2)
Otorrinolaringológicas							
Otitis media	10	6	1	1	2	-	20 (24.1)
Otitis externa	1	-	-	1	-	-	2 (2.4)
Otomastoiditis	1	-	2	-	-	-	3 (3.6)
Sinusitis	-	1	-	-	-	-	1 (1.2)
Piel y faneras							
Candidiasis cutánea	2	-	-	1	1	-	4 (4.8)
Celulitis	4	3	1	-	2	-	10 (12.0)
Celulitis con absceso	4	3	8	3	-	-	18 (21.7)
Impétigo bulloso	-	1	-	-	-	-	1 (1.2)
Miscelánea							
Meningitis	4	1	-	1	-	1	7 (8.4)
Adenitis	-	-	3	-	-	1	4 (4.8)
Infección por virus de Epstein-Barr	1	-	2	-	-	-	3 (3.6)
Vulvovaginitis	-	1	-	-	-	-	1 (1.2)
Pulpitis	-	-	2	-	-	-	2 (2.4)
Varicela complicada	-	1	-	-	-	-	1 (1.2)

Las infecciones micóticas se presentaron en 28 pacientes con IDP. Las más frecuentes fueron la candidiasis oral con 8 pacientes (28.6%) afectados, candidiasis esofágica con 7 (25.0%) y candidiasis mucocutánea con 6 (21.4%). Según el sexo, las micosis se presentan con igual frecuencia entre hombres y mujeres cada uno con 14 casos (50.0%), mientras que, según el grupo etario, los niños fueron los más afectados con 22 pacientes (78.6%) (Tabla 17).

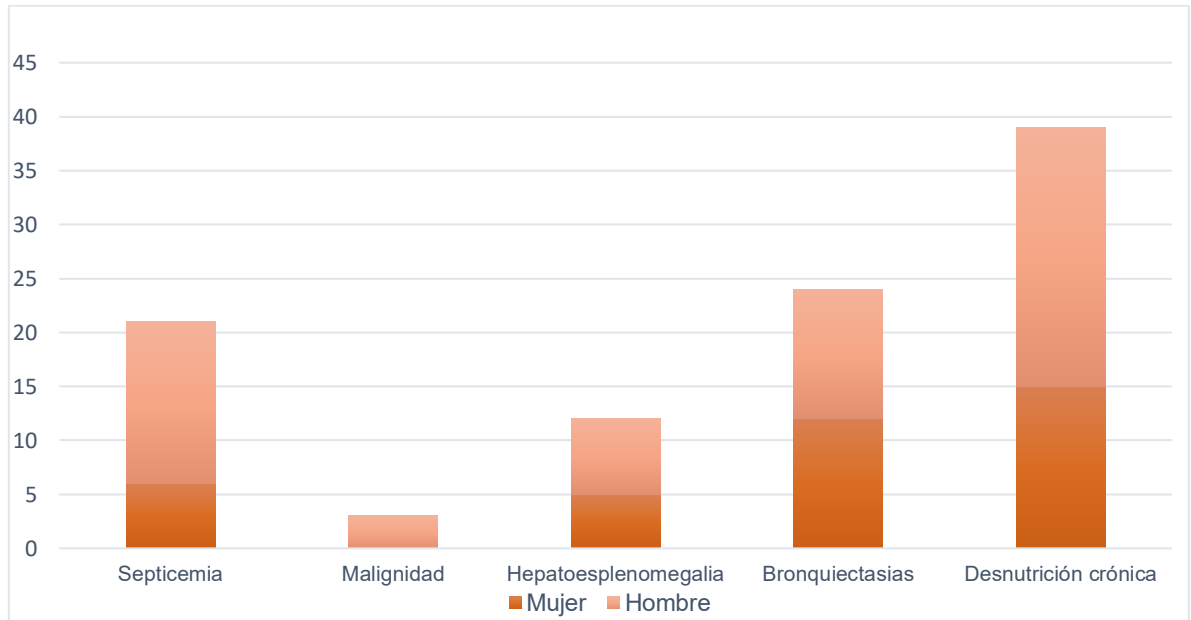
Tabla 17. Distribución de las infecciones micóticas según el sexo y el grupo etario en los pacientes con IDP atendido en el INSN 2012-2018 (28).

Infecciones micóticas	Sexo				Grupo etario				Total	
	Mujer		Varón		Niño		Adolescente		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Candidiasis oral	5	17.9	3	10.7	8	28.6	0	0.0	8	28.6
Candidiasis esofágica	4	14.3	3	10.7	4	14.3	3	10.7	7	25.0
Candidiasis mucocutánea	3	10.7	3	10.7	4	14.3	2	7.1	6	21.4
Candidiasis sistémica	1	3.6	2	7.1	2	7.1	1	3.6	3	10.7
Candidiasis cutánea	0	0.0	1	3.6	1	3.6	0	0.0	1	3.6
Candidiasis vaginal	1	3.6	0	0.0	1	3.6	0	0.0	1	3.6
Candidiasis perianal	0	0.0	1	3.6	1	3.6	0	0.0	1	3.6
Micosis invasiva por <i>Aspergillus</i> spp	0	0.0	1	3.6	1	3.6	0	0.0	1	3.6
Total	14	50.0	14	50.0	22	25.6	6	21.4	28	100

Complicaciones

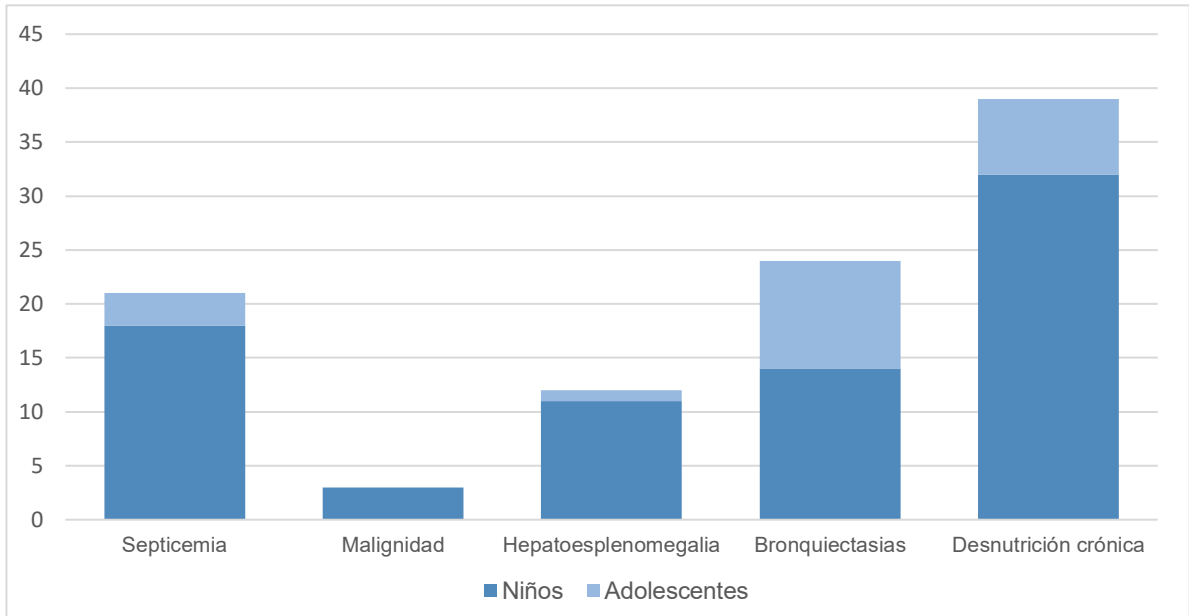
Se presentó alguna complicación en 60 pacientes (69.8%). La desnutrición crónica fue la más frecuente el cual se presentó en 39 pacientes (65.0%), de ellos, 24 (40.0%) fueron hombres. Además, la bronquiectasia, septicemia, hepatoesplenomegalia y malignidad se presentaron en 24 (40.0%), 21 (35.0%), 12 (20.0%) y 3 (5.0%) pacientes, respectivamente (Figura 6).

Figura 6. Distribución de las complicaciones de los pacientes con IDP atendidos En el INSN 2012-2018 según el sexo (n=60)



De los 60 pacientes que presentaron alguna complicación, 44 (73.3%) son niños, de ellos, la desnutrición crónica fue la complicación que se presentó las más de las veces afectando a 32 niños (53.5%). Adicionalmente, la sepsis, bronquiectasia, hepatoesplenomegalia y malignidad se presentaron en 18 (30.0%), 14 (23.3%), 11 (18.3%) y 3 (5%) pacientes, respectivamente. Por otro lado, en los adolescentes, la complicación más frecuente es la bronquiectasia (10, 16.7%), seguida de desnutrición crónica (7, 11.7%), sepsis (3, 5.0%) y hepatoesplenomegalia (1, 1.7%) (Figura 7).

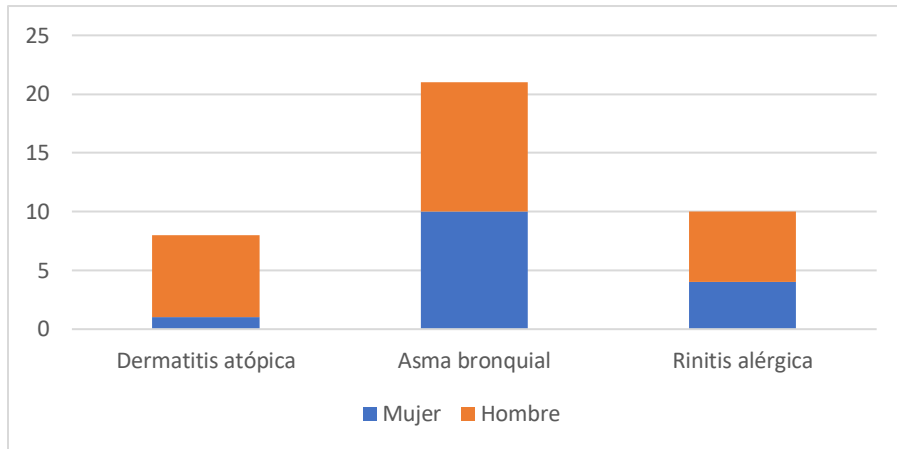
Figura 7. Distribución de las complicaciones de los pacientes con IDP atendidos en el INSN 2012-2018 según el grupo etario (n=60)



Enfermedades asociadas

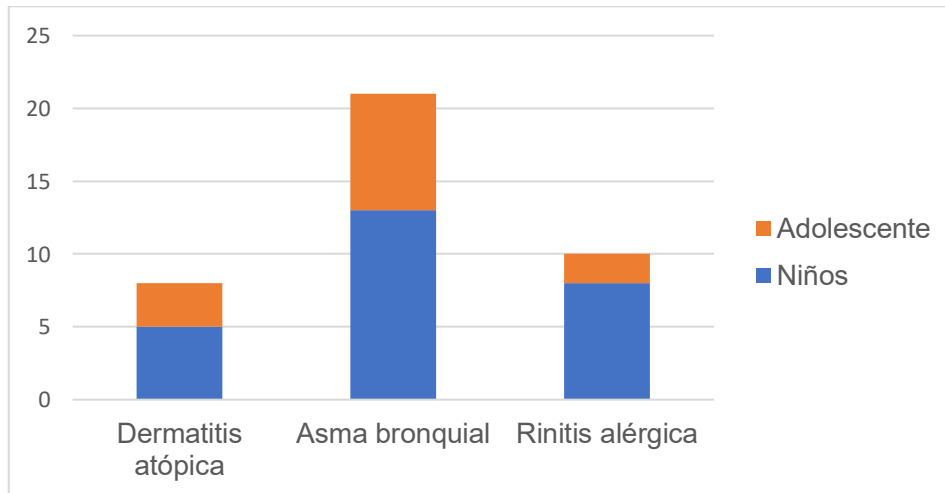
28 (32.6%) pacientes presentaron alguna enfermedad asociada. La enfermedad asociada más frecuente en ambos sexos fue el asma bronquial. En este contexto, 12 mujeres (36.4%) y 16 hombres (30.2%) presentaron, además de la IDP, una enfermedad asociada. En el grupo de mujeres, 10 (35.7%) presentaron asma bronquial; 4 (14.3%), rinitis alérgica y 1 (3.6%), dermatitis atópica. Los hombres comprendieron 11 (39.3%) casos de asma bronquial; 7 (25.0%), de dermatitis atópica y 6 (21.4%), de rinitis alérgica (Figura 8).

Figura 8. Distribución de las enfermedades asociadas de los pacientes con IDP atendidos en el INSN 2012-2018 según el sexo (n=28).



Se registró en el 26.2% (17/65) de los niños y en el 52.4% (11/21) de los adolescentes. En los niños, el asma bronquial (13, 46.4%) fue la más frecuente, seguido de rinitis alérgica (8, 28.6%) y dermatitis atópica (5, 17.9%). En los adolescentes, el asma bronquial, dermatitis atópica y rinitis alérgica se diagnosticaron en 8 (28.6%), 3(10.7) y 2 (7.1%) pacientes, respectivamente (Figura 9).

Figura 9. Distribución de enfermedades asociadas de los pacientes con IDP atendidos en el INSN 2012-2018 según el grupo etario (n=28).



Variables laboratoriales

Se describe los valores prediagnósticos de laboratorio de 73 pacientes.

La media de la hemoglobina fue 10.5 ± 1.8 g/dL. El valor mínimo (9.7 ± 2.1 g/dL) se calculó en pacientes con enfermedad de desregulación inmune y el valor máximo (11.1 ± 1.8 g/dL) se encontró en pacientes con inmunodeficiencia combinada con características sindrómicas o asociadas (Tabla 18).

En relación con las plaquetas, la media fue 369.5 ± 202.0 10^3 cel/mL, la media mínima (271.7 ± 171.2 10^3 cel/mL) se encontró en pacientes con inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas y la media máxima (410.7 ± 214.5 10^3 cel/mL) se halló en el grupo con defecto congénito del número o función de células fagocíticas (Tabla 18).

La media de los leucocitos fue 10.5 ± 6 10^3 cel/mL y el valor más elevado (13.0 ± 9.3 10^3 cel/mL) fue calculado en pacientes con enfermedad de desregulación inmune. En relación con los linfocitos, el valor medio fue 4.1 ± 2.9 10^3 cel/mL y los valores mínimo (3.0 ± 2.0 10^3 cel/mL) y máximo (4.9 ± 2.6 10^3 cel/mL) de la media se presentaron en el grupo con inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas y aquellos con defecto congénito del número o función de células, respectivamente. Con respecto a los neutrófilos, el valor medio fue 5.2 ± 4.8 10^3 cel/mL y el promedio máximo fue 5.5 encontrado en pacientes con inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas e inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral. Los valores medios de eosinófilos, basófilos y monocitos fueron 0.3 ± 0.4 , 0.0 ± 0.1 y 0.6 ± 0.5 10^3 cel/mL de forma correspondiente (Tabla 18).

Tabla 18. Medias y desviaciones estándar del hemograma de los pacientes con IDP atendidos en el INSN 2012-2018 según el tipo de IDP (n=73)

Tipos de inmunodeficiencias primarias	Hemograma															
	Hemoglobina (g/dL)		Plaquetas (10 ³ cel/mL)		Leucocitos (10 ³ cel/mL)		Linfocitos (10 ³ cel/mL)		Neutrófilos (10 ³ cel/mL)		Eosinófilos (10 ³ cel/mL)		Basófilos (10 ³ cel/mL)		Monocito (10 ³ cel/mL)	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos	10.7	1.6	403.7	234.6	9.9	3.9	4.4	3.3	4.4	2.9	0.3	0.5	0.0	0.1	0.7	0.5
Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas	11.1	1.8	271.7	171.2	9.3	3.0	3.0	2.0	5.5	2.3	0.5	0.4	0.0	0.1	0.4	0.3
Defecto congénito del número o función de células fagocíticas	10.0	2.2	410.6	214.5	10.9	8.2	4.9	2.6	5.3	7.5	0.2	0.5	0.0	0.1	0.6	0.5
Defectos de la inmunidad innata e intrínseca	10.2	1.5	362.7	57.0	9.0	3.4	3.2	1.8	4.7	1.8	0.2	0.2	0.0	0.1	0.5	0.3
Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral	10.6	1.7	386.0	89.3	10.4	7.1	4.0	2.8	5.5	4.7	0.2	0.3	0.0	0.0	0.5	0.4
Enfermedades de desregulación inmune	9.7	2.1	373.4	254.5	13.0	9.3	3.6	4.9	4.4	0.7	0.6	0.5	0.0	0.0	0.7	0.6
Total	10.5	1.8	369.5	202.0	10.5	6.0	4.1	2.9	5.2	4.8	0.3	0.4	0.0	0.1	0.6	0.5

La media del nivel sérico de la IgG fue 887.9 ± 727.8 mg/dL, el valor más bajo de la media (251.4 ± 235.8 mg/dL) se encontró en pacientes con inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos. La media del valor sérico de la IgM fue 131.1 ± 203.0 mg/dL y el valor más bajo de la media se presentó en el grupo con inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos con 46.8 ± 87.5 mg/dL. La media del nivel sérico de la IgA fue 80.6 ± 93.9 mg/dL y la media más baja se registró en pacientes con inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos y en aquellos con enfermedad de desregulación inmune cuyos valores son 35.0 ± 45.6 mg/dL y 27.5 ± 33.4 mg/dL, respectivamente. La media del nivel sérico de la IgE fue 386.4 ± 916.2 U/mL y las medias más elevadas se encontraron en pacientes con inmunodeficiencia combinada con características sindrómicas o asociadas y con inmunodeficiencia que afectan la inmunidad innata e intrínseca cuyos valores son 1235.6 ± 1716.1 y 505.0 ± 859.9 UI/mL, respectivamente (Tabla 19).

Las medias del nivel sérico de C3 y C4 fueron 116.0 ± 38.1 mg/dL y 29.7 ± 15.8 mg/dL, correspondientemente. La media más baja (96.8 ± 11.6 mg/dL) de C3 se encontró en pacientes con enfermedad de desregulación y el grupo con inmunodeficiencia combinada con características sindrómicas o asociadas tuvo la media más baja de C4, 18.0 ± 4.1 mg/dL (Tabla 19).

Tabla 19. Medias y desviaciones estándar del nivel sérico de inmunoglobulinas y complemento de los pacientes con IDP atendidos en el INSN 2012-2018 según el tipo de IDP (n=73)

Tipos de inmunodeficiencias primarias	Inmunoglobulina y complemento											
	IgG (mg/dL)		IgM (mg/dL)		IgA (mg/dL)		IgE (UI/mL)		C3 (mg/dL)		C4 (mg/dL)	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos	251.4	235.8	46.8	87.5	35.0	45.6	77.6	160.6	108.9	31.7	32.0	15.5
Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas	1375.1	643.2	139.9	114.5	80.6	78.2	1235.6	1716.1	112.6	43.3	18.0	4.1
Defecto congénito del número o función de células fagocíticas	1049.6	659.0	192.6	318.3	137.4	113.9	311.4	398.5	139.3	6.6	29.5	18.1
Defectos de la inmunidad innata e intrínseca	1487.1	1016.2	192.6	155.7	145.3	143.4	28.3	43.1	145.9	14.9	34.4	17.1
Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral	882.3	540.4	144.7	118.4	58.0	66.8	505.0	859.9	122.3	65.1	38.1	21.1
Enfermedades de desregulación inmune	822.4	543.9	173.2	258.8	27.5	33.4	165.0	282.3	96.8	11.6	30.6	24.6
Total	887.9	727.8	131.1	203.0	80.6	93.9	386.4	916.2	116.0	38.1	29.7	15.8

DE: desviación estándar

La media del número de los linfocitos T CD3+ fue 2455.6 ± 1867.3 cel/uL y las medias más bajas se encontraron en pacientes con inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas y defecto congénito del número o función de células fagocíticas cuyos valores fueron 1724.1 ± 1263.4 cel/uL y 1967.3 ± 1284.3 cel/uL, respectivamente (Tabla 20).

En relación con los linfocitos T CD3+CD4+, la media fue 1194.7 ± 1044.5 cel/uL y las medias más bajas se registraron en pacientes con defecto congénito del número o función de células fagocíticas, inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas e inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral cuyos valores fueron 991.7 ± 672.9 cel/uL, 1085.5 ± 948.1 cel/uL y 1218.9 ± 654.8 cel/uL, respectivamente (Tabla 20).

La media del número de linfocitos T CD3+CD8+ fue 1050.1 ± 1044.5 cel/uL y la media más baja (524.5 ± 433.3 cel/uL) fue registrado en pacientes con inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas (Tabla 20).

En relación con los linfocitos B CD19+, la media fue 581.3 ± 682.7 cel/uL y las medias más bajas se encontraron en pacientes con inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos e inmunodeficiencia combinada con características sindrómicas o asociadas cuyos valores fueron 275.4 ± 386.3 cel/uL y 496.3 ± 511.6 cel/uL de forma correspondiente (Tabla 20).

La media del número de linfocitos NK CD56+CD16+ fue 354.9 ± 387.7 cel/uL y las medias más bajas fueron 282.0 ± 265.6 cel/uL y 295.9 ± 210.1 cel/uL registrados en pacientes con inmunodeficiencia combinada con características sindrómicas o asociadas y defecto congénito del número o función de células fagocíticas, respectivamente (Tabla 20).

Tabla 20. Medias y desviaciones estándar de los resultados de citometría de flujo de los pacientes con IDP atendidos en el INSN 2012-2018 según el tipo de IDP (n=55).

Tipos de inmunodeficiencias primarias	Citometría de flujo									
	CD3+ (cel/uL)		CD3+CD4+ (cel/uL)		CD3+CD8+ (cel/uL)		CD19+ (cel/uL)		CD56/16 (cel/uL)	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos	2838.7	1702.7	1332.5	819.7	1358.5	955.3	275.4	386.3	435.9	590.7
Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas	1724.1	1263.4	1085.5	948.1	524.5	433.3	496.3	511.6	282.0	265.6
Defecto congénito del número o función de células fagocíticas	1967.3	1284.3	991.7	672.9	768.0	632.2	760.7	591.0	295.9	210.1
Defectos de la inmunidad innata e intrínseca	2832.4	2863.5	1301.7	1076.4	1234.8	1559.6	1061.0	1446.3	390.3	129.5
Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral	3756.8	3666.0	1218.9	654.8	2039.0	2384.5	816.7	448.0	380.0	289.9
Enfermedades de desregulación inmune	2449.4	1682.8	1337.6	1114.9	919.6	547.7	782.5	867.5	309.8	355.7
Total	2455.6	1867.3	1194.7	1044.5	1050.1	1044.5	581.3	682.7	354.9	387.7

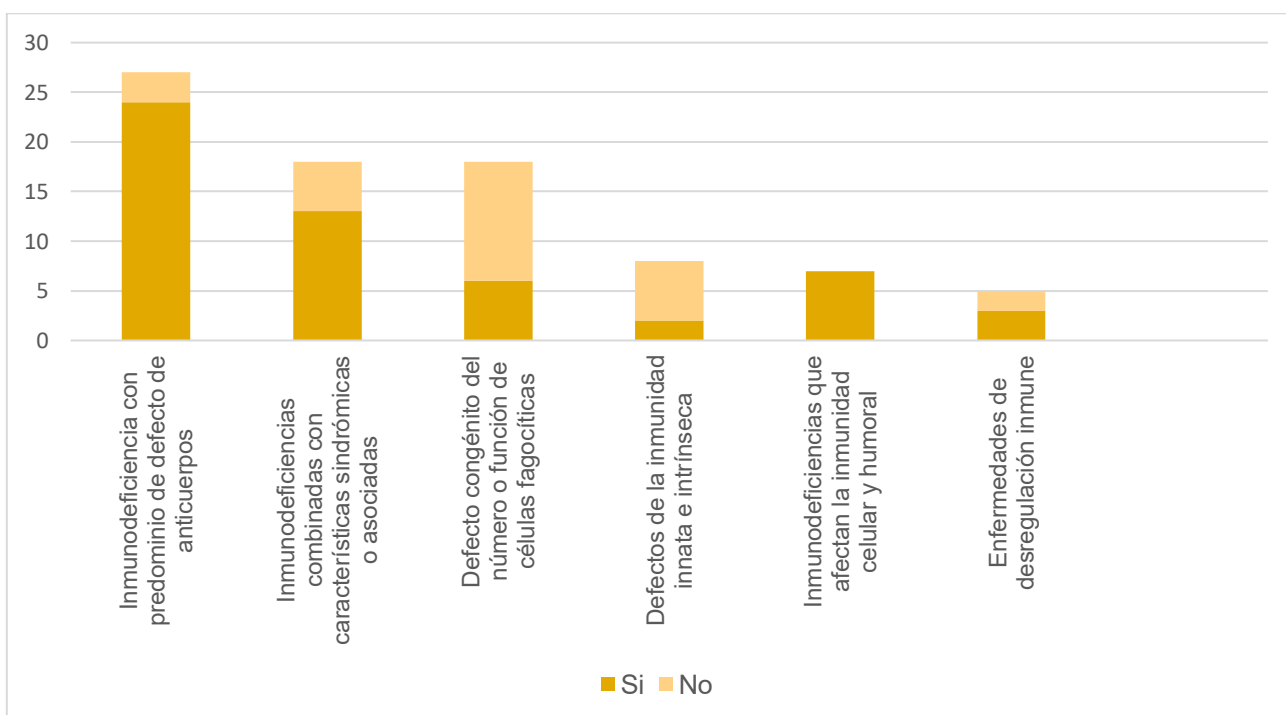
DE: desviación estándar

Variables terapéuticas

5 pacientes se sometieron a trasplante de precursores hematopoyéticos. 4 pacientes tenían el diagnóstico de síndrome de Wiskott-Aldrich (del tipo de IDP inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas) y 1 paciente tenía enfermedad de desregulación inmune.

En relación con la terapia farmacológica, 71 pacientes (82.6%) recibían algún fármaco para el control de la IDP y las enfermedades asociadas. 57 (66.3%) de ellos recibían terapia de reemplazo de IgG IV; 52 (60.5%), profilaxis antibiótica; 9 (10.5%), antimicóticos; 6 (7.0%), un factor estimulante de colonias; y 1(1.2%), antiviral. 24 pacientes (88.9%) con diagnóstico de inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos, 13 (72.2%) con inmunodeficiencia combinada con características sindrómicas o asociadas, 6 (50.0%) con defecto congénito del número o función de células fagocíticas, 2 (33.3%) con defecto de la inmunidad innata e intrínseca, 7 (100%) con inmunodeficiencia que afecta la inmunidad celular y humoral, y 3 (60.0%) con diagnóstico de enfermedad de desregulación recibían manejo terapéutico con inmunoglobulina (Figura 10).

Figura 10. Distribución de la terapia de reemplazo de IgG IV de los pacientes atendidos en el INSN 2012-2018 según el tipo de IDP (n=57).



IV. DISCUSIÓN

Se discutió las características sociodemográficas, clínicas, laboratoriales y terapéuticas de 83 pacientes con IDP atendidos en el Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña, más específicamente, en la Unidad Funcional de Asma, Alergia e Inmunología entre los años 2012 y 2018.

Variables sociodemográficas

La mayoría de los pacientes fue hombre (61.4%) y según el grupo etario, el 74.7% fue niño. En relación con la edad de los vivos al momento del estudio, las edades mínima y máxima fueron 1 y 17.9 años, respectivamente. La edad media fue 9.4 ± 4.4 años. Así mismo, los niños tuvieron una media de 7.1 ± 2.5 años y los adolescentes, 15.1 ± 2.0 años. Además, la diferencia de las medias de las edades entre mujeres y hombres no fue significativa ($p=0.53$). Luego, se podría afirmar que las IDPs son más frecuentes en hombres y en el grupo etario de los niños. Estos resultados son concordantes con los hallazgos de diferentes estudios como el realizado en Túnez donde el análisis del registro nacional de 1435 pacientes con IDP mostró que los hombres constituían el 61.0% (18); en Irán, dos trabajos señalaron porcentajes de 62.9% y 62.2% para los hombres (19,67). En esta misma línea, la base de datos de la Sociedad Europea para las Inmunodeficiencias Primarias, donde se registraron 7430 pacientes, encontró un porcentaje del 60.8% para los hombres, así mismo, el 53.3% de los vivos era menor de 15 años (68). Siguiendo en este contexto, el Registro Nacional de Rusia de Inmunodeficiencias Primarias describió que, de 2728 pacientes, el 60% fue hombre; así mismo, la relación hombre-mujer fue 1.5:1; sin embargo, en los niños, (considerados hasta la edad de 17 años 11 meses y 29 días) la proporción fue de 2:1 (69). En nuestro estudio, la relación varón: mujer fue 1.6:1 lo cual es un valor bajo en comparación con lo hallado en Rusia. Por otro lado, otros estudios con resultados parecidos al nuestro que muestran mayor frecuencia de IDP en hombres se realizaron en Alemania (56%) (70), el Reino Unido (52.1%) (71), Australia y Nueva Zelanda (53.6%) (48), Italia (59.6%) (72) y, finalmente, una de las frecuencias más altas se describió en China donde, al estudiar 195 pacientes, se encontró que 164 (84.1%) eran hombres y la relación hombre: mujer era 5.29:1 (16). Algunos estudios describen hallazgos diferentes al nuestro como el realizado en Islandia donde el 53% de 66 pacientes con IDP fue mujer (73), mientras que, en Suiza, se encontró que la frecuencia de hombres (50.9%) y mujeres (49.1%) era parecida y, sobre la edad, se documentó mayor cantidad de adultos (238; 68.4%, considerados mayores iguales a 18 años) que niños (110; 31.6%) (56). La mayor frecuencia de IDP en adultos podría explicarse por el empleo de terapias definitivas como es la práctica extendida de trasplante de células madre en el manejo de estos trastornos (56). Sin embargo, se necesitan estudios poblacionales basados en registros nacionales para confirmar estos hallazgos, así mismo, sería recomendable el estudio de factores

asociados al predominio de IDP en mujeres en los países con este resultado ya que la mayoría los estudios revisados señala mayor frecuencia en los hombres. Seguidamente, otro aspecto que fortalece la recomendación anterior es que, en Islandia, la población se conforma predominantemente de hombres (74).

En relación con los países americanos y sus hallazgos sobre la distribución de las IDPs según el grupo etario, un estudio realizado en Venezuela describió que, de 32 pacientes con IDP con una edad media de 4.7 años, el 59.4% fue varón y el 68.8% era niño menor de 10 años (21). Así también, en México, Lugo y colaboradores detallaron que, de 161 pacientes con una edad media de 10.7 ± 5.9 años, el 67.7% era varón y la relación hombre: mujer fue 2.1:1 (59); no obstante, en este mismo país, otro autor describió que los hombres constituían el 59.1% (75). Esta variabilidad en las frecuencias indica la necesidad de un registro nacional para delimitar de forma más segura el alcance de las IDPs en toda la población, esta necesidad sería extrapolable a nuestro país que no cuenta con un registro nacional. Otro caso que refuerza tal recomendación se describe en Brasil donde Botton y colaboradores, en un estudio de 39 pacientes con IDP de un hospital regional, encontraron que 23 pacientes (58.9%) fueron mujeres (76); sin embargo, en el mismo país, otro estudio que evaluó 1008 pacientes de un centro de referencia nacional de IDP destacó que el 56% era hombre y el 46% del total era menor de 10 años (77). Finalmente, esta variabilidad también se describió en Colombia donde los porcentajes de hombres fueron 80% y 56% (20,61).

Sobre el fallecimiento de los pacientes, se encontró 13 (15.7%) en total al momento del estudio, de ellos, 12 (92.3%) eran niños. Además, los tipos de IDP más frecuentes entre estos pacientes fueron el defecto congénito del número o función de células fagocíticas, las inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas y los defectos de la inmunidad innata e intrínseca. Aunque la población de fallecidos no es vasta para realizar predicciones, nuestro hallazgo sugiere que la mayoría de los pacientes con IDP fallecen durante la niñez. En esta línea, algunos estudios que muestran porcentajes bajos de letalidad comparados con nuestro resultado se describen a continuación. El registro europeo describió una tasa de letalidad de 8.6% (68), y datos similares se vierten en el informe del registro nacional de Rusia donde el 7% había fallecido (69). De forma contraria, los porcentajes más altos fueron descritos por Stray-Pedersen y colaboradores que encontraron un porcentaje de 18.5% en Noruega (78), por Rezaei y colaboradores, en Irán, quienes describieron una tasa de letalidad de 17.2% (79) y por Mellouli y colaboradores que detallaron una tasa de letalidad de 34.5% en Túnez (55). Por otro lado, uno de los porcentajes más bajos se encontró en el reporte del Reino Unido donde el 3.5% habían fallecido al momento del registro (71), y otro país que sigue esta línea es Alemania que describió una tasa de letalidad del 2% (70). En este sentido, la tasa de letalidad calculada, en nuestro estudio, es similar a lo descrito por distintos autores; sin embargo, al compararlo con los hallazgos en Alemania y el Reino

Unido es alta; por ello serían necesarios estudios que evalúen los factores relacionados a este desenlace.

En este mismo contexto de la tasa de letalidad de IDP, en países de América se describen tasas variables. Así, en México, Lugo y colaboradores mostraron una tasa de letalidad del 13.7% (59). En Colombia, la tasa de letalidad fue del 27.6% (27/98) siendo la inmunodeficiencia severa combinada la más letal, grupo donde 11 de 13 pacientes fallecieron (61). Con relación al tipo de IDP más letal, en nuestro estudio, fue la inmunodeficiencia con defecto de la inmunidad innata e intrínseca (3/8,37.5%) lo cual difiere de los hallazgos en Colombia. Sin embargo, la tasa de letalidad encontrada en el presente estudio debe ser tomada con cautela dado que los hallazgos podrían ser subestimados debido a que algunos pacientes continúan su tratamiento en los hospitales regionales y los informes de sus estados podrían no haber sido los más actuales al momento del estudio, por ello es importante recalcar la importancia de un registro nacional que recabe esta información para apreciar el comportamiento de las IDPs de mejor manera.

En relación con la procedencia, la amplia mayoría de pacientes indicó la región Lima, Ancash y Callao con frecuencias de 47%, 8.4% y 8.4% respectivamente, mientras que en el resto de las regiones se encontraron entre 0 y 3 pacientes solamente. El Instituto Nacional de Salud del Niño, ubicado en la región Lima, es un centro de referencia nacional de inmunología, y por ello, teóricamente, reflejaría la situación nacional en relación con las IDPs; sin embargo, los resultados muestran una tendencia centralista de las atenciones y ello podría tener su origen en la falta de reconocimiento de las IDPs y su posterior referencia a estos centros especializados o un bajo nivel de accesibilidad a las atenciones médicas en otras regiones. En este sentido, es recomendable un estudio que incluya los otros centros de referencia o haga partícipe a cada región para estimar la distribución de las IDPs en el país.

En relación con la historia familiar de IDP, se encontró consanguinidad de padres en 6 familias (7%), de ellos, 2 tenían el diagnóstico de defecto congénito del número o función de células fagocíticas y 2, enfermedad de desregulación inmune. Sobre la mortalidad prematura de algún familiar, 12 (14%) pacientes tenían este antecedente. Por otro lado, 10 (11.6%) tienen algún familiar con diagnóstico de IDP o infecciones a repetición, de ellos, según el parentesco, 5 fueron hermanos, 3 primos, 1 madre y 1 tío. Además, los diagnósticos más frecuentes fueron el síndrome de Wiskott-Aldrich, infecciones a repetición y ataxia telangiectasia. Estos hallazgos apoyan el carácter genético de las IDPs. Se encontraron estudios con frecuencias variables principalmente en el antecedente de consanguinidad, algunos de ellos con porcentajes parecidos al nuestro. En este sentido, en China, la consanguinidad de padres se presentó en el 2.1% y el antecedente de muerte prematura de algún familiar, en el 33.3%. De los familiares fallecidos, 33 fallecieron por infección severa y 4 tenían diagnóstico de IDP (16). En otro estudio realizado en Rusia, basado en el registro nacional, el 11% tuvo algún familiar con IDP, así mismo, la muerte prematura

debido a un probable caso IDP se produjo en el 10.1% (69). Así también, el registro nacional de Francia detalló un porcentaje del 15% para la consanguinidad (80).

Un estudio que mostró resultados similares a nuestro hallazgo sobre el parentesco más frecuente en historia familiar de IDP fue realizado en Corea donde los autores encontraron IDP diagnosticada o sospechada en algún familiar en el 23% de pacientes, de ellos, el parentesco más frecuente fue de hermanos y primos (81). Siguiendo en esta línea, en India, Gupta y colaboradores describieron consanguinidad en el 8%, mientras que el antecedente de muerte prematura de al menos un hermano del paciente se encontró en el 23% (82). Por otro lado, uno de los porcentajes más altos de consanguinidad fue descrito por Aghamohammadi y colaboradores en Irán, en su estudio describieron una tasa de matrimonios consanguíneos del 63.1% (461/731), así mismo, detallaron que el 100% de los pacientes con diagnóstico de enfermedad de desregulación inmune y el 71.2% de los pacientes con inmunodeficiencia combinada tenían este antecedente de consanguinidad. Adicionalmente, se encontró historia familiar de IDP en el 17.2% e historia de infección recurrente sin diagnóstico confirmado de IDP en el 11.7%, y en este mismo estudio también se describió que el 26.1% contaba con historia de muerte familiar prematura (19). En este último país, de forma general, los matrimonios consanguíneos son frecuentes, un estudio describió una frecuencia de 38.6% siendo la de primos hermanos la forma más frecuente (83). Aunque la población de matrimonios consanguíneos en nuestro estudio no es amplia, nuestro resultado de los tipos de IDP relacionados a la consanguinidad son concordantes con los hallazgos en dicho país, principalmente la enfermedad de desregulación inmune. Por otro lado, según nuestro resultado, el defecto congénito del número o función de células fagocíticas también estaría relacionado con la consanguinidad. Siguiendo esta línea, un hallazgo similar se describe en Turquía donde Kilic y colaboradores detallaron una tasa de consanguinidad del 14.3%, mientras que, con respecto a los tipos de IDP, el 80% de los pacientes con diagnóstico de enfermedad desregulación inmune fueron procedentes de familias con matrimonio consanguíneo; el 47.9% de los diagnosticados con inmunodeficiencia combinada de linfocitos T y B, y el 47.9% del grupo con defecto congénito de fagocitos también tuvieron este antecedente (18).

En América, Lugo y colaboradores, en México, describieron historia familiar de IDP en 44 pacientes (27%) y consanguinidad en 18 (11.2%) (59). Así mismo, en Colombia, Montoya y colaboradores describieron la presencia de 9 casos (9.2%) de antecedente familiar de IDP, de ellos, la mayoría fue diagnosticado en hermanos y los diagnósticos más frecuentes fueron la inmunodeficiencia severa combinada, la enfermedad granulomatosa crónica, ataxia telangiectasia, agammaglobulinemia congénita y la inmunodeficiencia común variable (61). En comparación con los países americanos, el presente estudio encontró porcentajes ligeramente bajos de consanguinidad, mientras que el antecedente familiar de IDP fue más alto en México en comparación con este estudio y el descrito en Colombia.

La edad de inicio de síntomas en el presente trabajo tuvo una mediana de 0.7 años (RIC 0.1-1.0) y con valores mínimo y máximo de 0.0 y 12.0 años respectivamente. Los niños tuvieron una mediana de 0.4 años (RIC 0.1-1.0), mientras que, en los adolescentes, la mediana tuvo un valor de 1.0 año (RIC 0.5-4.5). De manera general, la mayoría de las pacientes (62, 74.7%) tuvieron sus primeras manifestaciones clínicas antes del primer año de vida y solo 8 (9.6%) iniciaron los síntomas después de los 4 años. La relación de la edad de inicio de síntomas y el tipo de IDP mostró que más del 70% de los pacientes con los diferentes tipos de IDP iniciaron los síntomas antes del primer año. Por citar los porcentajes más altos, el 88.2% de los pacientes con defecto congénito del número o función de células fagocíticas, el 75% de los pacientes con defecto de la inmunidad innata e intrínseca, el 80% pacientes con enfermedad de desregulación inmune, el 76.5% de aquellos con inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas y el 70.4% de los pacientes con inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos. En este sentido, los niños tuvieron una edad de inicio de síntomas menor en comparación con los adolescentes, así, la diferencia de las medianas de la edad de inicio de síntomas entre estos dos grupos fue significativa ($p=0.00$); sin embargo, no hubo diferencia significativa entre las medianas de mujeres y hombres ($p=0.97$). Finalmente, sobre el inicio de síntomas y el tipo de IDP, el defecto congénito del número o función de células fagocíticas y la inmunodeficiencia que afecta la inmunidad celular y humoral son los que se manifiestan de manera más temprana, así, estos tuvieron medianas de 0.2 (RIC 0.1-0.4) y 0.3 (RIC 0.1-2.0), respectivamente.

Sobre la edad de diagnóstico, esta tuvo una mediana de 2.5 años (RIC 1.0-5.7) y valores mínimo y máximo de 0.17 y 14 años de forma correspondiente. Entre los niños, la mediana fue 2.0 años (0.5-4.0) y fue 7.7 años (RIC 4.0-10.0) en los adolescentes. En las mujeres, la mediana fue 4.0 años (RIC 2.0-7.5) y los hombres tuvieron una mediana de 2.0 años (RIC 0.7-5.0). Estos hallazgos indican que la edad de diagnóstico entre niños y adolescentes tiene una diferencia apreciable que al compararlas resulta significativa ($p=0.00$). Mientras que la mediana de la edad de diagnóstico entre hombres y mujeres no difieren de manera significativa ($p=0.20$).

Así mismo, de manera general, el 28% fue diagnosticado antes del primer año, el 38.7% entre 1 y 4 años y el 33.3% (correspondiente a 25 pacientes) después de los 4 años. Según el tipo de IDP, menos del 50% de los pacientes fue diagnosticado antes del primer año, mientras que los tipos de IDP con edad de diagnóstico más elevados fueron los defectos de la inmunidad innata e intrínseca, la inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos y la inmunodeficiencia que afecta la inmunidad celular y humoral con medianas de 4.0 (RIC 1.6-8.0), 4.0 (RIC 1.9-6.4) y 3.5 (RIC 0.5-5.3) respectivamente. Estos resultados muestran una brecha importante entre el inicio de síntomas y el diagnóstico de las IDPs, así mismo, existe variabilidad significativa en la edad de inicio de síntomas y de diagnóstico entre niños y adolescentes.

En relación con la demora diagnóstica, la mediana fue 1.4 años (RIC 0.4-3.5) con valores mínimo y máximo de 0.0 y 12.0 años respectivamente. La demora diagnóstica de menos de un año, entre 1 y 4 años, y más de 3 años tuvo lugar en el 41.1%, 42.5% y 16,4% de los pacientes respectivamente. Por otro lado, según el tipo de IDP, el 41.7% de los pacientes con inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos tuvo una demora diagnóstica de más de 3 años siendo el tipo de IDP con mayor proporción de pacientes con tal demora diagnóstica, seguido de inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas cuyo porcentaje fue 37.5%. Adicionalmente, las medianas más elevadas de la demora diagnóstica se encontraron en los pacientes con inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos, inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas e inmunodeficiencia que afecta la inmunidad celular y humoral cuyos valores fueron 2.3 (RIC 0.9-4.7), 2.6 (RIC 0.5-4.3) y 2.5 (RIC 0.4-3.3) respectivamente.

En este sentido, los valores de la edad de inicio de síntomas y de diagnóstico encontrados en el presente estudio fueron ligeramente menores en comparación con otros países como Kuwait donde el reporte del registro nacional señaló que la edad media de inicio de síntomas fue 26 meses con rangos que fueron de 0 a 46 años, mientras que la edad de diagnóstico tuvo una media de 53 meses con rango de 0 a 53 años; además, el 86% de los pacientes tuvo inicio de síntomas antes de los 5 años, mientras que el 5.7% pacientes, después de los 10 años (24). De forma concordante con los resultados del presente estudio, la mayoría de los pacientes experimentó los primeros síntomas durante la infancia. Sobre la demora diagnóstica, un estudio que mostró un valor superior al descrito en este trabajo fue realizado en Rusia donde se calculó 2 años (69). Un estudio que encontró uno de los valores más bajo de edad de inicio de síntomas y un valor de demora diagnóstica similar a nuestro hallazgo fue realizado en China donde detallaron que la edad de inicio de síntomas tuvo una mediana de 6 meses; la edad de diagnóstico, 38 meses y la demora diagnóstica, 18 meses (16). Siguiendo en esta línea, en China, otro estudio que describió estas características mostró que el promedio de edad de inicio de síntomas fue 13 meses; así mismo, las manifestaciones clínicas iniciaron en los primeros 6 meses de vida en su mayoría (60.7%). En relación con la edad de diagnóstico, esta fue, en promedio, 24 meses y solo el 33.9% fue diagnosticado antes de los 6 meses; el 40.2%, entre los 6 meses y 3 años, y el 25.9%, después de los 3 años (84). De forma similar a los hallazgos en estos estudios, la brecha que existe entre la proporción de pacientes con edad de inicio de síntomas y de edad de diagnóstico ya sea antes de los 6 meses o del primer año es importante. Esta brecha sugeriría, recalcando nuevamente, el problema en el reconocimiento oportuno de las IDPs, el número limitado de centros de referencia de IDP y el difícil acceso a una atención médica especializada en regiones.

Sobre las variables edad de inicio de síntomas, de diagnóstico y demora diagnóstica, estudios que describieron estas variables fueron realizados en Corea

donde la edad de inicio de síntomas promedio fue 2.1 años y la de diagnóstico, 3.7 años; así mismo, el tiempo de la brecha diagnóstica fue 19 meses en promedio y, según el tipo de IDP, las inmunodeficiencias con predominio de defecto de anticuerpos tuvieron una demora diagnóstica de 14 meses, mientras que los pacientes con inmunodeficiencias con defecto del número o función de células fagocíticas tuvieron una demora de 21 meses en promedio (85). En relación con el tipo de IDP, se encontró que la mediana de la demora diagnóstica de las inmunodeficiencias con predominio de defecto de anticuerpos fue 2.3 años, valor que es casi el doble de lo encontrado en Corea, mientras que las inmunodeficiencias con defecto del número o función de células fagocíticas fue 1 año, valor que es apreciablemente menor al hallado en dicho país. En este contexto, es apropiado recomendar el estudio de los factores relacionados a un diagnóstico tardío y la demora diagnóstica. Finalmente, el registro nacional de Italia describió que las medianas de la edad de diagnóstico entre hombres (4 años) y mujeres (6 años) difieren de manera importante. Así mismo, encontraron que la inmunodeficiencia común variable es el trastorno que se diagnostica en la edad adulta principalmente, así, 636 pacientes fueron diagnosticados después de los 18 años en comparación con 277 que fueron diagnosticados en menores de 18 años (72). En nuestro estudio, de manera similar, la mediana de la edad de diagnóstico en hombres y mujeres fue 2 y 4 años respectivamente, aunque la diferencia no fue significativa ($p=0.20$) es importante tomar en cuenta esta variabilidad para estudios posteriores. En relación con los pacientes con inmunodeficiencia común variable, trastorno perteneciente al tipo de IDP denominado inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos, el presente trabajo encontró que el 45.8% fue diagnosticado a una edad superior a los 4 años lo cual podría deberse a la gran variabilidad clínica de este tipo de IDP que hace difícil su reconocimiento temprano. Otros hallazgos fueron descritos en Rusia donde la demora diagnóstica más prolongada se encontró en pacientes con inmunodeficiencia común variable el cual tuvo una mediana de 6 años (69). De forma diferente a ello, en el presente estudio la demora diagnóstica más prolongada se encontró en pacientes con inmunodeficiencia combinada con características sindrómicas o asociadas (mediana de 2.6 años), mientras que la inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos tuvo una mediana de demora diagnóstica de 2.3 años (RIC 0.9-4.7). Por otro lado, uno de los valores más bajos de demora diagnóstica se encontró en Francia donde este valor fue 1 año (RIC 0.3-4.2) y la mediana de la edad de diagnóstico fue 3.3 años (RIC 0.7-10.8). Además, la mediana de la edad de diagnóstico para los trastornos con deficiencia de linfocitos B fue 9.3 años; para los trastornos con deficiencia de linfocitos T, 1.6 años; para la deficiencia de células fagocíticas, 1.1 años y para la deficiencia de complemento, 8.5 años (80).

Estos valores de la demora diagnóstica con amplia variabilidad difieren de los resultados de este estudio, donde la brecha diagnóstica más baja fue 0.2 años y la más elevada 2.6 años. Por otro lado, en Alemania, el 86% de los pacientes con inmunodeficiencia severa combinada y el 82% de aquellos son síndrome de Di George tuvieron inicio de síntomas antes del primer año (70); mientras que en el

presente estudio se encontró que, en general, el 76.2% inició los síntomas antes del primer año resultando ser menor a lo calculado en dicho país.

En relación con los estudios que describen estas variables diagnósticas en América, en México, la mediana de la edad de inicio de síntomas fue 8.6 meses; de la edad de diagnóstico, 61.5 meses y de la demora diagnóstica, 22 meses (59). En tanto que, en Brasil, en el grupo de los niños, el promedio de la edad de inicio de síntomas fue 2 años; de la edad de diagnóstico, 5.1 años y de la demora diagnóstica, 3.7 años (76). En Venezuela, se describió que la edad de inicio de síntomas tuvo una media de 4.7 años; la edad de diagnóstico, 7.3 años y la demora diagnóstica, 4.32 años (21). De forma contraria a estos países vecinos, nuestro trabajo encontró valores menores, para la edad de inicio de síntomas, de diagnóstico y demora diagnóstica que podrían deberse a la especialización de los médicos y de los laboratorios de los centros de referencia nacional de IDP; no obstante, estos valores podrían ser más alentadores si se extiende el reconocimiento de estas enfermedades a los médicos del primer nivel de atención de manera que el reconocimiento oportuno sea el pilar para disminuir la carga de enfermedad, las complicaciones producto de las infecciones recurrentes y los costos de la hospitalización frecuente de los pacientes con IDP no diagnosticados.

Variables clínicas

Sobre el análisis genético, 31 (37.3%) de 83 pacientes cuentan este estudio. Se debe señalar que, en nuestro país, no se realiza análisis genético de manera frecuente como parte del diagnóstico de las IDPs debido al costo elevado. Los 31 estudios fueron realizados por instituciones extranjeras que colaboran con el INSN y se realizaron de manera gratuita previa coordinación del envío de muestras con el instituto. Otro contexto se muestra en otros países como Kuwait donde la realización de la prueba genética es común, en un estudio de este mismo país describió que el 69% de los pacientes tiene diagnóstico molecular de IDP. Otro ejemplo es Rusia donde el 63.8% fue sometido a prueba genética. Por otro lado, otro aspecto, novedoso para nosotros, es la prueba molecular prenatal en pacientes con antecedente familiar de IDP, así, en este país, 40 gestantes fueron sometidas a prueba genética; se tomó muestras de vellosidades coriónicas, amniocentesis y cordocentesis (69). Adicionalmente, en Alemania, 1061 de 2453 (43.3%) pacientes se sometieron a prueba genética para el diagnóstico molecular de IDP (70).

Sobre el tipo de IDP, se consideró los 9 tipos de IDP de la clasificación de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología 2017. En este sentido, la IDP más frecuente fue la inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos con 27 pacientes (32.5%). Otras IDPs frecuentes fueron la inmunodeficiencia combinada con características sindrómicas o asociadas (18, 21.7%), el defecto congénito del número o función de células fagocíticas (18, 21.7%) y el defecto de la inmunidad innata e intrínseca (8, 9.6%). En los hombres, las IDPs más frecuentes fueron la

inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos y el defecto congénito del número o función de células fagocíticas, mientras que, en las mujeres, las IDPs más frecuentes fueron la inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos y la inmunodeficiencia combinada con características sindrómicas o asociadas.

De forma similar al tipo de IDP predominante en nuestro estudio, aunque con un porcentaje mucho mayor, Kirkpatrick y colaboradores, autores de trabajo un sobre IDP en Australia y Nueva Zelanda, encontraron que las IDPs más frecuentes fueron la inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos (77%), seguido de otras IDPs bien definidas (7.5%) e inmunodeficiencias combinadas (6.3%) (48). En el Reino Unido, también se reportó a las inmunodeficiencias con predominio de defecto de anticuerpos como la más frecuente (61.2%), seguido de defecto de complemento (9.2%) e IDPs bien definidos (8.6%). Así mismo, en Egipto, Reda y colaboradores encontraron que las IDPs más frecuentes fueron la inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos (35.9%) y la inmunodeficiencia que afecta la inmunidad celular y humoral (29.7%) (86). En Turquía, la inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpo (32.3%) fue la más frecuente, seguido de las inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas (22.3%) y el defecto congénito del número o función de células fagocíticas (17.4%) (19). Finalmente, otros registros con resultados concordantes con nuestro hallazgo sobre la predominancia de las inmunodeficiencias con predominio de defecto de anticuerpos se describieron en España (68.4%), el registro europeo (54.8%), Rusia (26%), Noruega (50.8%), Italia (63%), Suiza (62%), Alemania (57%), Turquía (73.5%) y China (48.2%) (16,54,56,68–70,72,78).

Por otro lado, un estudio con resultados que difieren de nuestro hallazgo se realizó en Grecia donde la IDP más frecuente fue la inmunodeficiencia combinada (31.3%), seguido de los síndromes de inmunodeficiencia bien definidos (20.4%) e inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos (19%) (87). En Omán, las IDPs más fruentes fueron el defecto congénito del número o función de células fagocíticas (35%), las inmunodeficiencias con predominio de defecto de anticuerpos (20.7%) e inmunodeficiencias combinadas (17.8%) (88). Mientras que, en Kuwait, las IDPs más frecuentes fueron las inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral (36%), las inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas (23.5%) y las enfermedades de desregulación inmune (16.4%) (24). Otra región que describió hallazgos diferentes al nuestro sobre el tipo de IDP predominante es Túnez donde el 28.6% de los pacientes tenían inmunodeficiencia combinada seguido de defectos congénitos del número o función de células fagocíticas (25.4%) y los síndromes inmunológicos bien definidos (22.7%) (55). Finalmente, en Francia, el registro nacional mostró que la IDP que afecta la inmunidad celular y humoral (80.2) es el tipo de IDP de mayor frecuencia (80).

Sobre los estudios de países vecinos, en Brasil, en un hospital regional, de forma similar a nuestro resultado, se encontró que el 25.6% de un total de 39

pacientes tenía el diagnóstico de inmunodeficiencia común variable (trastorno que forma parte de las inmunodeficiencias con predominio de defecto de anticuerpos) (76). Sin embargo, en este mismo país, Carneiro-Sampaio y colaboradores encontraron, en un estudio de 1008 pacientes que la IDP más frecuentes era la inmunodeficiencia con predominio de anticuerpos (61%) (77). Por otro lado, en México, los autores encontraron que la IDP con predominio de defecto de anticuerpos (29.8%) fue la más frecuente, seguido de los defectos congénitos del número o función de células fagocíticas (27%) y otros síndrome inmunológicos bien definidos (26%) (59). En tanto que en Colombia, la inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos fue la más frecuente con un porcentaje de 56%, seguido de las inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral (36%) (20), así mismo, en este mismo país, Montoya y colaboradores encontraron que la IDP con predominio de defecto de anticuerpos fue la más frecuentes (40.8%), grupo que estaba conformado por 24 hombres y 16 mujeres (61). De manera similar a esta última descripción, en nuestro estudio, se encontró que 16 de los 27 pacientes con inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos fueron hombres y, de manera general, nuestros hallazgos son concordantes con lo descrito en estos dos países.

En relación con las hospitalizaciones totales, la mediana fue 5.0 (RIC 3.0-6.0). mientras que, según el sexo, los valores fueron cercanos, así, la mediana de las mujeres y los hombres fue 4.0 (RIC 2.0-6.0) y 5.0 (RIC 3.0-6.3) respectivamente con valor $p=0.9$ para la diferencia entre dichas medianas. En los niños y adolescentes, las medianas fueron 5.0 (RIC 3.0-6.3) y 4.0 (RIC 2.5-6.0) respectivamente, mientras que la diferencia entre ellas no fue significativa ($p=0.27$). Además, los tipos de IDP que tuvieron mayor número de hospitalizaciones fueron las inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral (6.0, RIC 5.0-14.0), las inmunodeficiencias con predominio de defecto de anticuerpos (5.0, RIC 3.0-6.0) y las inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas (5.0, RIC 2.3-6.0). Según estos resultados, no existe variabilidad importante entre el número de hospitalizaciones totales entre mujeres y hombres o entre niños y adolescentes.

Sobre las hospitalizaciones totales anuales, la mediana fue 0.6 (RIC 0.3-1.0), en tanto que los niños tuvieron una mediana de 0.7 (RIC 0.5-1.1) y los adolescentes, 0.2 (RIC 0.2-0.4), además, la diferencia entre estas medianas es significativa ($p=0.00$). Mientras que, la mediana de los hombres y las mujeres fue 0.6 y 0.5 de manera correspondiente, así mismo, dichas medianas no tuvieron diferencia significativa ($p=0.7$). Según el tipo de IDP, las inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral tuvieron el número de hospitalizaciones totales anuales más elevado (0.8, RIC 0.5-2.0), seguido de las inmunodeficiencias con predominio de defecto de anticuerpos (0.6, RIC 0.3-1.0). Luego, las hospitalizaciones totales anuales son mayores en el grupo de los niños en comparación con los adolescentes.

En el contexto de las hospitalizaciones prediagnósticas, la mediana fue 3.0 (RIC 1.0-4.0). La mediana de las mujeres y los hombres fue 2.0 (RIC 1.0-3.0) y 3.0 (RIC 2.0-5.0) respectivamente, mientras que la diferencia de medianas no fue significativa ($p=0.1$). Por otro lado, según el grupo etario, los niños y adolescentes tuvieron una mediana de 3.0 cada uno. Adicionalmente, según el tipo de IDP, el mayor número de hospitalizaciones prediagnósticas se encontró en pacientes con inmunodeficiencia que afectan la inmunidad celular y humoral (3.5, RIC 2.0-7.0). En relación con las hospitalizaciones prediagnósticas anuales, la mediana fue 1.0 (RIC 0.4-2.5), y de acuerdo con el sexo, las medianas de las mujeres y los hombres fueron 0.7 (RIC 0.3-1.0) y 1.3 (RIC 0.7-3.4) respectivamente con diferencia significativa entre dichas medianas ($p=0.03$); así mismo, según el grupo etario, las medianas de los niños y adolescentes fueron 1.3 (RIC 0.7-3.0) y 0.3 (RIC 0.2-0.9) correspondientemente, y la diferencia entre las medianas fue significativa ($p=0.00$). Mientras que los pacientes con inmunodeficiencia que afectan la inmunidad celular y humoral tuvieron uno de los valores más elevadas (2.1, RIC 0.8-6.0), seguido de aquellos con enfermedad de desregulación inmune (2.2). Se desprende de estos resultados que las hospitalizaciones prediagnósticas anuales entre los niños cobra valores más elevados en comparación con los adolescentes, así mismo, se espera que los hombres tengan mayor número de hospitalizaciones anuales antes de realizarse el diagnóstico.

Sobre las hospitalizaciones post diagnósticas, la mediana fue 1.5 (RIC 0.03.0). La mediana de las mujeres y los hombres fue 2.0 (RIC 0.0-4.0) y 1.0 (RIC 0.0-3.0) respectivamente y la diferencia de medianas fue no significativa ($p=0.9$); mientras que, según el grupo etario, los niños y adolescentes tuvieron medianas de 2.0 (RIC 1.0-3.0) y 0.0 (RIC 0.0-4.0) de forma correspondiente y la diferencia de dichas medianas fue no significativa ($p=0.3$). Luego, según el tipo de IDP, el número de hospitalizaciones postdiagnósticas más elevada se encontró en pacientes con inmunodeficiencia que afectan la inmunidad celular y humoral con un valor de 2.5 (RIC 0.7-9.7). Por otro lado, las hospitalizaciones anuales postdiagnósticas tuvieron una mediana de 0.4 (RIC 0.4-0.7), así mismo, según el sexo, la mediana de las mujeres y los hombres fue 0.3 (RIC 0.0-0.8) y 0.4 (RIC 0.1-0.7) respectivamente, y al compararlas, la diferencia no fue significativa ($p=0.8$); en el grupo etario de los niños, la mediana fue 0.4 (RIC 0.2-0.9) y en los adolescentes, 0.0 (RIC 0.0-0.6), y al analizar la diferencia de medianas esta fue significativa ($p=0.04$). Además, las medianas más altas se encontraron en pacientes con defecto congénito del número o función de células fagocíticas (0.5, RIC 0.2-0.9), seguido de las inmunodeficiencias con predominio de defecto de anticuerpos e inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral con medianas de 0.4 (RIC 0.1-0.7) y 0.4 (RIC 0.1-1.4) respectivamente. Los hallazgos muestran que se espera mayor número de hospitalizaciones-año después del diagnóstico en niños en comparación con los adolescentes.

Sobre las variables de hospitalización, un estudio en Brasil encontró que, en un periodo de seguimiento de 5 años, el 46.1% de los pacientes habían sido

hospitalizados 2 a 5 veces, mientras que el 7.7%, más de 10 veces. Así mismo, el número de hospitalizaciones antes del diagnóstico fue, en promedio, 3.7 ± 3.0 y posterior al diagnóstico, 1.5 ± 2.3 (76). En comparación con nuestros hallazgos sobre las hospitalizaciones totales, los resultados en dicho país son concordantes con nuestro hallazgo (mediana de 5.0) Por otro lado, el número de hospitalizaciones prediagnósticas hallada en nuestro estudio (3.0, RIC 1.0-4.0) resultó ser menor. Finalmente, sobre las hospitalizaciones postdiagnósticas, en nuestro estudio, se encontró una mediana de 1.5 (RIC 0.03.0) lo cual es similar al descrito en Brasil. Finalmente, en México, se describió que las hospitalizaciones anuales antes del diagnóstico tuvieron una mediana de 0.86 (75), un valor ligeramente bajo en comparación con nuestro hallazgo que fue 1.0 (RIC 0.4-2.5).

Se encontró al menos una infección recurrente en 80 pacientes (96.4%) con IDP. Las infecciones más frecuentes fueron las infecciones del tracto respiratorio bajo (66, 79.5%), de ellos, la neumonía fue la enfermedad infecciosa respiratoria baja más frecuente (52, 62.7%). Seguidamente, las infecciones digestivas bajas (52, 62.7%) con la diarrea aguda como enfermedad predominante (43,4%) y las infecciones de piel y faneras (33, 49.8%) con la celulitis con absceso como la manifestación más frecuencia (21.7%) son las infecciones que siguen en frecuencias a las infecciones respiratorias bajas. Adicionalmente, otras infecciones encontradas fueron las otorrinolaringológicas (26, 31.3%) y digestivas altas (23, 27.7%). Se estudió también la presencia de las infecciones micóticas, así, 28 pacientes presentaron alguna infección micótica; en este contexto, los más frecuentes fueron la candidiasis oral (8, 28.6%), candidiasis esofágica (7, 25%) y candidiasis mucocutánea (6, 21.4%). Así mismo, 22 (78.6%) niños presentaron alguna infección micótica en comparación con 6 (21.4%) adolescentes. En esta línea, diversos estudios describieron resultados concordantes con nuestro hallazgo sobre la preponderancia de las infecciones recurrentes como principal manifestación clínica y las infecciones respiratorias bajas como las más frecuentes. Así, el registro español señaló que las enfermedades infecciosas son la manifestación clínica predominante en los pacientes con IDP (87%) (54). Además, otro estudio que muestra la gran frecuencia de las enfermedades respiratorias es Lee y colaboradores quienes, en Taiwán, encontraron que las infecciones sinopulmonares se habían presentado en el 59.5% y las infecciones descritas en este grupo fueron la otitis, sinusitis y neumonía. En este mismo estudio se describió que otras infecciones frecuentes fueron las cutáneas (25.4%) como la celulitis, pustulosis, carbunco y abscesos, así también, las infecciones del sistema nervioso central (14.4%) y la diarrea crónica (12.1%) (17). Adicionalmente, hallazgos similares se describieron en China, Wang y colaboradores detallaron a la neumonía (65.%) como la más frecuente entre los pacientes con IDP, seguida de la diarrea (35.4%), sinusitis (26.2%) y otitis media (17.9%) (16). En Corea, la primera manifestación clínica más frecuente en estos pacientes fue la neumonía, principalmente en el grupo de pacientes con inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos (53.1%); así mismo, la infección que siguió en frecuencia fue la otitis media (11.1%) (85). Finalmente, en Omán, las infecciones más frecuentes

fueron la neumonía (47.1%), abscesos profundos (18.6%), BCGosis (13.6%), diarrea (10.7%) y otitis media (10.0%) (88). Es concordante con nuestro trabajo, el hallazgo de infecciones como neumonía, abscesos y diarrea como las más frecuentes; sin embargo, en el presente estudio, no se encontró pacientes con BCGosis. Otros trabajos que también describieron a las infecciones respiratorias como la neumonía como la más frecuente son los realizados en Egipto, Túnez, Australia y Nueva Zelanda (48,55,86).

En este mismo contexto de las infecciones recurrentes, un estudio, realizado en Irán, sobre las infecciones cutáneas de las IDPs encontró un porcentaje del 47%, así mismo, la infección bacteriana fue la predominante (33.8%), siendo la celulitis, abscesos, foliculitis, impétigo y periodontitis las más frecuentes (50). De forma similar, en nuestro estudio, se encontró infecciones cutáneas en el 40.7% siendo la celulitis con absceso la manifestación de mayor frecuencia, estos hallazgos son concordantes con lo descrito por Moin y colaboradores en Irán.

En relación con las infecciones descritas por estudios de países americanos, en México, Lugo y colaboradores detallaron que las infecciones recurrentes se presentaron en el 86.3%, siendo las infecciones pulmonares (90, 64.7%), infecciones respiratorias superiores (45, 32.4%) e infecciones digestivas (27, 19.4%) las más frecuentes (59).

Se encontró alguna complicación en el 69.8% (60/86). La desnutrición crónica (39, 65%), bronquiectasias (24, 40%), hepatoesplenomegalia (21, 35%) y malignidad (3, 5%) fueron las evaluadas en este estudio. Según el grupo etario, de los 60 pacientes, 44 (73.3%) fueron niños, grupo en el que predominaron la desnutrición crónica (32, 53.5%) y la septicemia (18, 30%); mientras que, en los adolescentes, las complicaciones más frecuentes fueron la bronquiectasia (10, 16.7%) y la desnutrición crónica (7, 11.7%). Luego, el desarrollo de complicaciones no es ajena a los pacientes con IDP, estas se desarrollan con mayor frecuencia en los niños. En este sentido, Milá y colaboradores, en un trabajo realizado en España, encontraron una tasa de malignidad de 0.8% (54). Además, en Taiwán, se encontró septicemia en el 34.9%, bronquiectasia en el 13.5% y hepatoesplenomegalia en el 20.5% (17). Comparando ambos estudios con nuestros hallazgos, se muestra que nuestro porcentaje de malignidad alcanzó un mayor valor a lo encontrado en España; por otro lado, los resultados del estudio en Taiwán son concordantes con nuestro estudio dado que las bronquiectasias son una de las complicaciones más frecuentes. Por otro lado, Mellouli y colaboradores encontraron retardo del crecimiento en el 22.2%, hepatomegalia en el 19.9%, esplenomegalia en el 18.3%, septicemia en el 14.8%, bronquiectasia en el 13.5% y malignidad en el 1.1% (55). Este último estudio muestra resultados que apoyan nuestros resultados sobre la desnutrición crónica como una complicación importante en los pacientes con IDP. Mientras que, en Corea, la desnutrición crónica no fue la complicación que se observó de forma predominante, en cambio se encontró que la bronquiectasia y la falla respiratoria fueron las complicaciones más frecuentes (11.5%), además, la baja estatura se presentó en el 9.8% y la malignidad

en el 4.3% (85). Finalmente, en Australia y Nueva Zelanda, las bronquiectasias fueron las complicaciones más frecuentes (20%) (48).

Sobre las complicaciones en países vecinos, en México, Lugo y colaboradores describieron un porcentaje de 2.5% para la malignidad (59). Además, otro estudio, en este mismo país, realizado por Guani-Guerra y colaboradores detalló que las complicaciones se presentaron en 19 pacientes de 44 (43.18%), de ellos, los más frecuentes fueron la bronquiectasia y la enfermedad pulmonar crónica (68.42%), seguido de rinosinusitis crónica (10.52%) (75). En este sentido, nuestro estudio mostró frecuencias más elevadas lo cual sugeriría la importancia de evaluar estas complicaciones y establecer medidas de prevención, seguimiento y manejo durante los controles mensuales de estos pacientes.

Se analizó la presencia de enfermedades alérgicas dermatitis atópica, asma bronquial y rinitis alérgica. El 32.6% de los pacientes presentaron alguna enfermedad asociada, de ellos, 12 fueron mujeres y 16, hombres. La más frecuente fue asma bronquial que se presentó en el 75%, seguido por rinitis alérgica (35.7%). Según el grupo etario, 11 (52.4%) adolescentes y 17 (26.2%) niños tuvieron alguna enfermedad alérgica. Así mismo, en ambos grupos etarios el asma bronquial fue la más frecuente. Así, se espera mayor número de casos con enfermedad alérgica en adolescentes. En este contexto, en Irán, se encontró la que el 12.8% tenía dermatitis atópica (50), enfermedad que, en nuestro trabajo, tuvo una menor frecuencia. Por otro lado, en México, el 5.0%, 3.1% y 3.1% de los pacientes tuvieron rinitis alérgica, asma y dermatitis alérgica respectivamente (59) lo cual difiere de nuestros resultados donde el asma bronquial fue la de mayor frecuencia. Mientras tanto, algunos autores también describieron frecuencias importantes de otras enfermedades asociadas como la anemia hemolítica (20.5%), trombocitopenia inmune (10.2%) y enfermedad de Crohn (7.6%) (76). En nuestro trabajo, diferente a lo expuesto anteriormente, se encontró mayor frecuencia de otras enfermedades asociadas como asma bronquial, dermatitis alergia y rinitis alérgica. Además, otras enfermedades asociadas no encontradas en nuestro estudio fueron los trastornos autoinmunes, así, en Kuwait, el 19.9% tenía una enfermedad autoinmunitaria, siendo las citopenias autoinmunes (27.1%) y los trastornos gastrointestinales (20.6%) los predominantes, así mismo, según el tipo de IDP, estos fueron más comunes en pacientes con desregulación inmune (36,2%) y con defecto de complemento (33.3%) (89). En este sentido, sería importante señalar la búsqueda de enfermedades autoinmunes, además de las alérgicas, en los pacientes con diagnóstico o sospecha de IDP.

Variables laboratoriales

Los datos de laboratorio que se describen fueron tomados durante la hospitalización del paciente antes de haberse establecido el diagnóstico de IDP. En este contexto, estos resultados deben interpretarse con precaución debido a que la principal causa de hospitalización fue la infección y ello podría sobrevalorar algunos

parámetros de laboratorio. Así, en general, el promedio del nivel hemoglobina fue $10.5 \pm 1.8 \text{ g/dL}$ y del número de leucocitos, $10.5 \pm 6 \cdot 10^3 \text{ cel/mL}$.

Sobre los tipos de IDP y las variables de laboratorio, la inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos se caracterizó por presentar una media del número linfocitos de $4.4 \pm 3.3 \cdot 10^3 \text{ cel/mL}$, del nivel sérico de IgG de $251.4 \pm 235.8 \text{ mg/dL}$, del nivel sérico de IgA de $35.0 \pm 45.6 \text{ mg/dL}$, del nivel sérico de IgM de $46.8 \pm 87.5 \text{ mg/dL}$ y del nivel sérico de IgE de $77.6 \pm 160.6 \text{ UI/mL}$. En relación con la citometría de flujo, el número promedio de linfocitos B CD19+ fue $275 \pm 386.3 \text{ cel/uL}$. Se encontró niveles séricos bajos de IgG e IgA, y nivel elevado de IgE, mientras que el número de los linfocitos B CD19+ fue normal. Por otro lado, las inmunodeficiencias con predominio de defecto de anticuerpos, a nivel laboratorial, presentan niveles bajos o alteración funcional de linfocitos B; sin embargo, los niveles de estos últimos también pueden permanecer dentro de los rangos normales en sangre periférica. Así mismo, este trastorno puede o no estar acompañado de deficiencia o alteración funcional de inmunoglobulinas (22). En un estudio realizado en Venezuela, se describió que, de 13 pacientes con este diagnóstico, solo 1 presentó defecto de linfocitos B con posterior ausencia en sangre periférica, mientras que, en el resto, se observó alteración funcional en la activación y diferenciación de estas células (21).

Los pacientes con inmunodeficiencia combinada con características sindrómicas o asociadas presentaron los siguiente valores promedio: IgG de $1375.1 \pm 643.2 \text{ mg/dL}$, IgA de $80.6 \pm 78.2 \text{ mg/dL}$, IgM de $139.9 \pm 114.5 \text{ mg/dL}$, IgE de $1235.6 \pm 1716.1 \text{ UI/mL}$, linfocitos $3.0 \pm 2.0 \cdot 10^3 \text{ cel/mL}$, linfocitos T CD3+ de $1724.1 \pm 1263.4 \text{ cel/uL}$ y linfocitos B CD19+ de $496.3 \pm 511.6 \text{ cel/uL}$. Estos pacientes no presentaron linfopenia, así también, el número de linfocitos B CD 19+, linfocitos T CD3+ y nivel sérico de inmunoglobulinas fueron normales, a excepción de la IgE que resultó elevada. En este sentido, en este grupo de pacientes, se esperaría encontrar linfopenia con deficiencia de linfocitos T (principalmente $<300 \text{ cel/mL}$ en inmunodeficiencia severa combinada) y alteraciones funcionales de linfocitos B y con ello hipo o agammaglobulinemia de IgG, IgM e IgA, aunque la IgG puede permanecer normal en algunos pacientes (22).

Los pacientes con defecto congénito del número o función de células fagocíticas presentaron valores promedio alterados del número linfocitos ($4.9 \pm 2.6 \cdot 10^3 \text{ cel/mL}$), nivel de IgE ($311.4 \pm 398.5 \text{ UI/mL}$) y número de linfocitos CD3+ CD4+ ($991.7 \pm 672.9 \text{ cel/uL}$), mientras que el número de neutrófilos fue $5.3 \pm 7.5 \cdot 10^3 \text{ cel/mL}$, valor considerado dentro del rango normal. En este grupo de pacientes, se podría o no encontrar neutropenia o alteración funcional de neutrófilos, así mismo, algunos casos pueden acompañarse de leucocitosis (22).

Aquellos con diagnóstico de defectos de la inmunidad innata e intrínseca no presentaron valores laboratoriales alterados. El número promedio de células NK CD56+CD16+ fue $390.3 \pm 129.5 \text{ cel/mL}$. En este sentido, en este tipo de IDP, se prima la evaluación del defecto de señalización dependiente de TLR (Toll Like Receptors) y

otros tipos de señalización a través de la evaluación molecular, así mismo, la deficiencia de células NK es también una característica de algunos pacientes con este diagnóstico (22).

Las inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral presentaron número de linfocitos de $4.0 \pm 2.8 \times 10^3$ cel/mL, nivel sérico de IgG de 882 ± 540.4 mg/dL, nivel sérico de IgM de 144.7 ± 118.4 , nivel sérico de IgA de 58.0 ± 66.8 mg/dL, nivel sérico de IgE de 505.0 ± 859.9 UI/mL, número de linfocitos T CD3+ de 3756.8 ± 3666.9 cel/uL y número de linfocitos B CD19+ de 816.7 ± 448.0 cel/uL. Se muestra niveles normales de linfocitos, linfocitos T CD3+ y B CD19+, IgG e IgM; mientras que hubo deficiencia de IgA y niveles elevados de IgE. Por otro lado, en este grupo de pacientes se espera encontrar números bajos de linfocitos T, linfocitos T CD3+ CD4+ y CD8+ y nivel bajo de inmunoglobulinas. Un estudio que encontró 8 pacientes con este diagnóstico en Venezuela mostró que 3 pacientes conservaron niveles normales de linfocitos B (21), hallazgo similar a nuestro estudio que encontró linfocitos B en rango normal.

Los pacientes con enfermedad de desregulación inmune presentaron valores alterados del número de leucocitos ($13.0 \pm 9.3 \times 10^3$ cel/mL), nivel sérico de IgA (27.5 ± 33.4 mg/dL) e nivel sérico de IgE (165.0 ± 282.3 UI/mL). Se encontró leucocitosis, niveles elevados de IgE e IgA bajo. Además, este tipo de IDP se caracteriza por mostrar alteraciones morfológicas de los granulocitos en el extendido de sangre periférica, neutropenia e hipogammaglobulinemia en algunos casos (22). Contrario a lo que se esperaría, nuestro estudio no encontró neutropenia, pero sí hipogammaglobulinemia con predominio de IgA.

En general, los valores de laboratorio no fueron marcadamente característicos según el tipo de IDP analizado, en esta línea, es importante remarcar el contexto en el que se tomaron las muestras.

Variables terapéuticas

71 (82.6%) pacientes recibieron algún tipo de terapia farmacológica para el manejo de las IDPs, de ellos, las principales medidas fueron infusión de inmunoglobulina G intravenosa (IgG IV) (66.3%), profilaxis antibiótica (60.5%), antimicóticos (10.5%), factor estimulante de colonias (7.0%) y antivirales (1.2%). Mientras que, en relación con el abordaje quirúrgico, solo 2 pacientes se sometieron a trasplante de células madre, uno con diagnóstico de inmunodeficiencia combinada con características sindrómicas o asociadas y el otro con enfermedad de desregulación inmune. Los tejidos trasplantados fueron células madre de cordón umbilical y de médula ósea. En relación con el manejo terapéutico, el registro europeo señaló como una de las medidas principales el reemplazo de inmunoglobulina, así, describieron que el 42% recibía esta terapia; además, otras formas de tratamiento fueron la profilaxis antibiótica (22.6%) y el trasplante de médula ósea (8.5%). Adicionalmente, el 57.4% de los pacientes con inmunodeficiencia con predominio de

defecto de anticuerpos se sometió a reemplazo de inmunoglobulina siendo el tipo de IDP que, en mayor proporción, requirió este manejo (68). Nuestros hallazgos son concordantes con los resultados de este estudio, se reafirma el principal papel del reemplazo de inmunoglobulinas; sin embargo, en relación con los trasplantes de células madre, es pertinente la reflexión sobre la escasa cantidad de pacientes que se sometieron a este tratamiento en comparación con lo mostrado por el registro europeo. De forma similar, el tipo de IDP que se maneja con inmunoglobulinas, principalmente, fue la IDP con predominio de defecto de anticuerpos (88.9%). Así mismo, en Rusia, se describió como principal terapia sintomática al reemplazo de inmunoglobulina (52%), de ellos, según el tipo de IDP, el 78% de los pacientes con inmunodeficiencias sindrómicas, el 68% de aquellos con inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos y el 64% de pacientes con inmunodeficiencia combinada recibió este manejo. Además, en este país, se describió el uso de terapias biológicas como los inhibidores del factor de complemento 1 y los antagonistas selectivos de los receptores de bradicinina en 70 pacientes. Por otro lado, la terapia definitiva incluyó la terapia génica desarrollado en 3 pacientes y el trasplante de células madre hematopoyéticas del cual se beneficiaron 342 pacientes (16%) (69). Adicionalmente, en el reporte nacional de Suiza también hacen referencia a la inmunoglobulina como el tratamiento más frecuente (31.9%); mientras que el trasplante de células madre hematopoyéticas (3.45%) y la terapia génica (0.29%) fueron también medidas practicadas (56). En Alemania, los reportes de su registro nacional hacen referencia al manejo de las IDPs bajo 3 perspectivas que son el reemplazo de inmunoglobulinas, trasplante de células madre hematopoyéticas y la terapia génica. En esta línea, el 49% de los pacientes recibió inmunoglobulinas, siendo los pacientes con inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos quienes se sometieron a esta terapia en mayor proporción (71%), seguido de aquellos con defecto de la inmunidad innata e intrínseca (42%) y el grupo con inmunodeficiencia combinada con características sindrómicas o asociadas (32%). Así mismo, 300 pacientes fueron sometidos a trasplante de células madre, de ellos, 32 pacientes se sometieron más de 1 vez al trasplante; además, estas células en su mayoría se obtuvieron de la médula ósea (70%), de sangre periférica (24%) y de sangre de cordón umbilical (2%). Siguiendo en el contexto de los trasplantes, según el tipo de IDP, el 64% de los pacientes con inmunodeficiencia combinada se sometieron a este procedimiento, seguido de aquellos con defecto congénito del número o función de células fagocíticas (39%). Sin embargo, luego del trasplante, 42 (14%) pacientes tuvieron la necesidad de reemplazo de inmunoglobulina por lo cual continuaron con esta terapia (70).

Continuando en el contexto de la terapia de las IDPs, en Kuwait, el 58% de los pacientes usaron IgG. El 25% se sometió a trasplante de células madre hematopoyéticas, de ellos, los pacientes con diagnóstico de defecto de la inmunidad celular y humoral fueron los principales beneficiados (24). En Corea, similar a lo descrito anteriormente, se usó ampliamente la IgG IV. Así mismo, el 43% de los pacientes con inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos o

inmunodeficiencia combinada se sometieron a terapia de reemplazo de IgG como primera medida de tratamiento, mientras que la profilaxis antibiótica se aplicó a pacientes con deficiencia de células T o con defecto de células fagocíticas. Por otro lado, los antimicóticos e interferón γ se brindaron a pacientes con enfermedad crónica granulomatosa. Finalmente, 3 pacientes fueron sometidos trasplante de células madre hematopoyéticas (85). En Qatar, similar a los hallazgos de Corea, se señaló el uso de interferón γ (6.1%), además, la terapia de reemplazo de IgG IV fue, principalmente, en pacientes con inmunodeficiencia combinada (100%) y en el 80.6% de aquellos con inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos. Así mismo, otras medidas empleadas fueron la profilaxis antibiótica (29%) y la profilaxis antimicótica (17.6%). Finalmente, similar a nuestra situación, este país no cuenta con un programa de trasplante de médula ósea por lo cual los pacientes son derivados a centros extranjeros, en este sentido, el total de trasplantes reportados fue 15, de ellos, la mayoría tenía el diagnóstico de inmunodeficiencia combinada (90).

Adicionalmente, en el contexto del manejo terapéutico de las IDPs, en el Reino Unido, se describieron que 1358 de 2229 pacientes recibieron IgG, de ellos el 60% fue de forma intravenosa y el 40% bajo administración subcutánea, así mismo, de esta última, en su mayoría practicó la auto infusión. Por otro lado, en relación con los trasplantes, la mayoría fue de médula ósea (64%), seguido de células madre hematopoyéticas (29%) y de órgano sólido (4%). Sobre la terapia génica, el 3% se benefició de este método el cual fue acompañado de trasplante de células madre hematopoyéticas (71). En China, Wang y colaboradores describieron que la principal forma de tratamiento fue la profilaxis antibiótica (81%), seguido de reemplazo de IgG IV (50.8%), de este último grupo, el 60.6% tenía el diagnóstico de inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos. Los trasplantes de células madre hematopoyéticas se realizaron, principalmente, en pacientes con inmunodeficiencia severa combinada que fueron el 38.5% de todos los trasplantes, seguido de pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich (30.8%). Otras medidas fueron el uso de reguladores inmunológicos como interferón γ -1b para pacientes con enfermedad granulomatosa crónica, interferón α como terapia antiviral, factor estimulante de colonias para los pacientes con granulocitopenia severa persistente y, finalmente, los pacientes con disfunción de la inmunidad celular usaron timosina α (16). En este sentido, la variedad de medidas terapéuticas aplicadas en estos países contrasta de forma importante con nuestros hallazgos, fundamentalmente, por la amplia aplicación de terapias curativas definitivas, mientras que, en nuestro país, la principal medida es sintomática. Así, sería oportuno la descripción poblacional de las IDPs y evaluar el costo-beneficio de la ampliación de nuevas medidas terapéuticas.

Entre tanto, sobre las medidas terapéuticas de las IDPs en América, en México, Lugo y colaboradores describieron que la principal forma de tratamiento fue la profilaxis antibiótica (61%) lo cual fue destinado a pacientes con defectos celulares, de anticuerpos y fagocíticos. La segunda medida terapéutica fue el reemplazo de IgG IV para pacientes con defecto de anticuerpos, inmunodeficiencia combinada y

síndrome de hiper IgE. Así mismo, se administró interferón γ a 25 pacientes (15.5%) con enfermedad crónica granulomatosa o susceptibilidad mendeliana a enfermedades micobacterianas; además, también se usó factor estimulante de colonias de granulocitos (5.6%) en aquellos con defectos de la adhesión leucocitaria o neutropenia congénita. Por otro lado, el trasplante de células madre hematopoyéticas se describió en 15 (9.3%) pacientes, de ellos, la mayoría con diagnóstico de defecto celular o combinado (59). En Colombia, 29 de 98 (29.6%) pacientes recibieron IgG IV de manera regular, de ellos, la mayoría, tenía el diagnóstico de IDP común variable o agammaglobulinemia; así mismo, en dicho país, no fue sino hasta el 2001 que se inician los trasplantes de células madre hematopoyéticas, así, se describió que 2 pacientes con inmunodeficiencia severa combinada fueron sometidos a trasplante de células madre de sangre de cordón umbilical (61). En comparación con los países vecinos, nuestros resultados no difieren de manera significativa en el empleo de medidas curativas como es el trasplante de precursores hematopoyéticos. En general, aunque la cantidad de pacientes que se benefician de esta terapia en países americanos es inferior comparada con los países europeos, es alentador evidenciar que el rumbo de las formas de manejo de las IDPs se encamine hacia ese punto en América.

V. CONCLUSIONES

Conclusión principal

La IDP más frecuente fue la inmunodeficiencia con predominio de defecto de anticuerpos, así mismo, se encontró diferencia significativa entre las hospitalizaciones prediagnósticas. Además, la principal manifestación clínica fue la infección respiratoria baja, en tanto que la desnutrición crónica y el asma alérgica fueron, de forma correspondiente, la complicación y la enfermedad asociada predominantes. Por otro lado, la mayoría cursó con anemia, la IDP con defecto de Ac. cursó con hipogammaglobulinemia y la IgE estuvo elevada en todos los subgrupos. El manejo fue con reemplazo de IgG IV fundamentalmente.

Conclusiones secundarias

- La mayoría de los pacientes fue menor de 12 años (74.7%).
- La edad promedio general fue 9.4 años, de ellos, la mayoría fue varón.
- La tasa de letalidad fue del 15.7% siendo en su mayoría niños.
- Las regiones de procedencia principales fueron Lima (39, 47%), Callao (7, 8.4%) y Ancash (7, 8.4%).
- Se presentó antecedente de consanguinidad en el 7.2%, antecedente de muerte prematura familiar en el 14.5% y antecedente de IDP en la familia en el 12%, de este último, el parentesco de hermandad fue el más frecuente. Además, el diagnóstico del familiar comprometido fue síndrome de Wiskott-Aldrich predominantemente.
- La edad de inicio de síntomas, de diagnóstico y demora diagnóstica tuvieron medianas de 0.7, 2.5 y 1.4 años, respectivamente
- La edad de inicio de síntomas se produjo antes del primer año en la mayoría de los pacientes. En los niños, la mediana fue 0.4 años y en los adolescentes, 1 año siendo la diferencia de medianas significativa ($p=0.00$)
- El 48% de los pacientes tuvo edad de diagnóstico antes de los 2 años.
- La mayoría de los pacientes (58.9%) tuvo demora diagnóstica de más de 1 año.
- Los tipos de IDP con menor y mayor demora diagnóstica fueron la enfermedad de desregulación inmune y la inmunodeficiencia combinada con características sindrómicas o asociadas cuyas medianas fueron 0.2 y 2.6 años correspondientemente.
- Según la CIE 10, la IDP más frecuente fue la hipogammaglobulinemia hereditaria (D80.0).

VI. RECOMENDACIONES

- Se recomienda ampliar el estudio tomando en cuenta los registros de otros centros de referencia nacional en el país
- Implementar un sistema de registro nacional de IDP para una descripción epidemiológica completa y gestión de programas para el manejo de estos pacientes
- Desarrollar un sistema de seguimiento de los pacientes diagnosticados para analizar el nivel de adherencia terapéutica y la letalidad de las IDPs
- Evaluar el nivel de conocimiento sobre IDPs de los médicos del primer nivel de atención para diseñar programas de capacitación para un reconocimiento y referencia tempranos de los pacientes con IDP
- Implementar equipos de laboratorio para el análisis genético de las IDPs valorando el costo-beneficio a largo plazo en las instituciones con capacidad resolutoria para estas enfermedades
- Diseñar programas de trasplante de médula ósea como terapia definitiva de algunos tipos de IDP
- Implementar nuevos centros de referencia de IDP en otras regiones del país para incrementar la captación de los pacientes, así como para favorecer la accesibilidad de las familias a un centro de salud capacitado en el diagnóstico y manejo de las IDPs
- Ampliar estudios de los factores asociados al hallazgo de predominio de IDPs en hombres
- Realizar estudios para la identificación de los factores asociados a la demora diagnóstica y posterior elaboración de planes de acción al respecto.
- Ampliar de estudios sobre los factores asociados al desarrollo de las IDPs.
- Implementar pruebas de tamizaje de IDP a los recién nacidos.
- Implementar pruebas prenatales para el reconocimiento de IDP en aquellos con antecedente familiar de muerte prematura o IDP sospechosa o diagnosticada.

VII. LIMITACIONES

- No es viable la identificación de asociaciones causales
- No se pudo ampliar la base de datos de forma directa con los pacientes

VIII. ABREVIACIONES

UFAAI: Unidad Funcional de Asma, Alergia e Inmunología

IUIS: International Union of Immunological Societies

IDP: Inmunodeficiencias primarias

CHARGE: coloboma, defectos cardiacos, atresia de coanas nasales, retardo de crecimiento y/o desarrollo, anomalía genital y/o urinaria, anomalías del oído

IgG, M, A, E: Inmunoglobulina G, M, A, E

TCR: receptor de células T

CMH: Complejo mayor de histocompatibilidad

Células NK: Células Natural Killer

ANCA: Anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos

ANA: Anticuerpo antinuclear

TRECs: Círculo de escisión del receptor de células T

BCG: Bacilo de Calmette-Guerin

TNF: Factor de necrosis tumoral

INF: Interferón

Ig- α : cadena alfa de la inmunoglobulina

NF- κ B: Factor nuclear kappa B

SNC: Sistema nervioso central

INSN: Instituto Nacional de Salud del Niño

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stray-Pedersen A, Sorte HS, Samarakoon P, Gambin T, Chinn IK, Coban Akdemir ZH, et al. Primary immunodeficiency diseases: Genomic approaches delineate heterogeneous Mendelian disorders. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2017 Jan [cited 2018 Mar 27];139(1):232–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27577878>
2. Joshi AY, Iyer VN, Hagan JB, St Sauver JL, Boyce TG. Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2009 [cited 2018 Mar 27];84(1):16–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19121249>
3. Schulman R, Bucuvalas I. PRIMARY IMMUNE DEFICIENCY DISEASES IN AMERICA THE FIRST NATIONAL SURVEY OF PATIENTS AND SPECIALISTS. [cited 2018 Apr 1]; Available from: https://primaryimmune.org/sites/default/files/publications/Primary-Immune-Deficiency-Diseases-in-America-The-First-National-Survey-of-Patients-and-Specialists-1995_1.pdf
4. Costa-Carvalho B, González-Serrano M, Espinosa-Padilla S, Segundo G. Latin American challenges with the diagnosis and treatment of primary immunodeficiency diseases. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2017 May 4 [cited 2018 Mar 27];13(5):483–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27797286>
5. Adeli M, Hendaus M, Imam L, Alhammadi A. THE IMPORTANCE OF EDUCATING PEDIATRICIANS ABOUT PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISORDERS: A TERTIARY HOSPITAL EXPERIENCE. *Georgian Med News* [Internet]. 2015 Sep [cited 2020 Feb 20];(246):66–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26355318>
6. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova J-L, et al. Primary Immunodeficiency Diseases Worldwide: More Common than Generally Thought. *J Clin Immunol* [Internet]. 2013 Jan 31 [cited 2018 Mar 27];33(1):1–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10875-012-9751-7>
7. Mendoza-Quispe D, García-Gomero D, Córdova-Calderón W. Diagnóstico situacional de las inmunodeficiencias primarias: aproximación preliminar. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2018 Mar 27];34(2):346. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29177401>
8. Dantas EO, Aranda CS, Rêgo Silva AM, Tavares FS, Severo Ferreira JF, de Quadros Coelho MA, et al. Doctors' awareness concerning primary immunodeficiencies in Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2020 Apr 4];43(3):272–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25796303/>
9. Veramendi-Espinoza LE, Zafra-Tanaka JH, Pérez-Casquino GA, Córdova-Calderón WO. Diagnostic Delay of Primary Immunodeficiencies at a Tertiary Care Hospital in Peru-Brief Report. *J Clin Immunol* [Internet]. 2017 May 8 [cited 2018 Mar 27];37(4):383–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10875-017-0398-2>
10. Wilmer Oswaldo Córdova Calderón. Características clínicas y epidemiológicas de las inmunodeficiencias primarias en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen entre los años 2000 y 2010 [Internet]. [cited 2018 Mar 27]. Available from: http://ateneo.unmsm.edu.pe/ateneo/bitstream/123456789/2620/1/Cordova_Calderon_Wil

mer_Oswaldo_2012.pdf

11. Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol* [Internet]. 2007 Sep [cited 2020 Feb 21];27(5):497–502. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17577648/>
12. Condino-Neto A, Sorensen RU, Gómez Raccio AC, King A, Espinosa-Rosales FJ, Franco JL. Current state and future perspectives of the Latin American Society for Immunodeficiencies (LASID). *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2015 Sep [cited 2018 Apr 1];43(5):493–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030105461400130X>
13. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Mar 1];40(1):24–64. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>
14. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* [Internet]. 2018 Jan 11 [cited 2018 May 1];38(1):129–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29226301>
15. Raje N, Dinakar C. Overview of Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2015 Nov [cited 2018 May 9];35(4):599–623. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26454309>
16. Wang LL, Jin YY, Hao YQ, Wang JJ, Yao CM, Wang X, et al. Distribution and clinical features of primary immunodeficiency diseases in Chinese children (2004-2009). *J Clin Immunol* [Internet]. 2011 Jun 18 [cited 2020 Feb 21];31(3):297–308. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10875-010-9493-3>
17. Lee W-I, Huang J-L, Jaing T-H, Shyur S-D, Yang KD, Chien Y-H, et al. Distribution, clinical features and treatment in Taiwanese patients with symptomatic primary immunodeficiency diseases (PIDs) in a nationwide population-based study during 1985–2010. *Immunobiology* [Internet]. 2011 Dec [cited 2020 Feb 21];216(12):1286–94. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0171298511001148>
18. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. The prevalences and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkeytwo centers study. *J Clin Immunol* [Internet]. 2013 Jan 15 [cited 2018 Apr 1];33(1):74–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22983506>
19. Aghamohammadi A, Mohammadinejad P, Abolhassani H, Mirminachi B, Movahedi M, Gharagozlou M, et al. Primary Immunodeficiency Disorders in Iran: Update and New Insights from the Third Report of the National Registry. *J Clin Immunol* [Internet]. 2014 May 25 [cited 2018 Apr 10];34(4):478–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24659230>
20. Pedraza Á, Vargas-Rumilla MI, Ramírez-Roa JL. Registro de inmunodeficiencias primarias en niños en un hospital de cuarto nivel. Bogotá, 2010-2016. *Rev Alerg México* [Internet]. 2018 Dec 27 [cited 2020 Jul 4];65(4):341. Available from:

<http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/338>

21. Linares NA, Bouchard M, Gutiérrez NS, Colmenares M, Cantor-Garcia A, Gabaldon-Figueira JC, et al. Immunological features in pediatric patients with recurrent and severe infection: Identification of Primary Immunodeficiency Diseases in Merida, Venezuela. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2020 Feb 21];47(5):437–48. Available from: https://www.researchgate.net/publication/334754408_Immunological_features_in_pediatric_patients_with_recurrent_and_severe_infection_Identification_of_Primary_Immunodeficiency_Diseases_in_Merida_Venezuela
22. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2015 Nov [cited 2018 May 9];136(5):1186-1205.e78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371839>
23. Alvarez-Cardona A, Espinosa-Padilla SE, Reyes SOL, Ventura-Juarez J, Lopez-Valdez JA, Martínez-Medina L, et al. Primary Immunodeficiency Diseases in Aguascalientes, Mexico: Results from an Educational Program. *J Clin Immunol* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2020 Jul 3];36(3):173–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10875-016-0242-0>
24. Al-Herz W, Al-Ahmad M, Al-Khabaz A, Husain A, Sadek A, Othman Y. The Kuwait National Primary Immunodeficiency Registry 2004–2018. *Front Immunol* [Internet]. 2019 Jul 24 [cited 2020 Feb 21];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2019.01754/full>
25. Russell MA, Pigors M, Houssen ME, Manson A, Kelsell D, Longhurst H, et al. A novel de novo activating mutation in STAT3 identified in a patient with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Immunol*. 2018 Feb 1;187:132–6.
26. Liu L, Okada S, Kong XF, Kreins AY, Cypowyj S, Abhyankar A, et al. Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med* [Internet]. 2011 Aug 1 [cited 2021 Mar 16];208(18):1635–48. Available from: www.jem.org/cgi/doi/10.1084/jem.20110958
27. Jeffrey Modell Foundation. 10 warning signs of primary immunodeficiency [Internet]. [cited 2018 May 1]. Available from: <http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs-international>
28. Mohammadinejad P, Pourhamdi S, Abolhassani H, Mirminachi B, Havaei A, Masoom SN, et al. Primary Antibody Deficiency in a Tertiary Referral Hospital: A 30-Year Experiment. *J Investig Allergol Clin Immunol* [Internet]. 2015 [cited 2020 Feb 23];25(6):416–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26817138>
29. De Vries E, Driessen G. Educational paper: Primary immunodeficiencies in children: A diagnostic challenge [Internet]. Vol. 170, *European Journal of Pediatrics*. *Eur J Pediatr*; 2011 [cited 2020 Feb 23]. p. 169–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21170549/>
30. Lipstein EA, Vorono S, Browning MF, Green NS, Kemper AR, Knapp AA, et al. Systematic evidence review of newborn screening and treatment of severe combined

immunodeficiency [Internet]. Vol. 125, Pediatrics. Pediatrics; 2010 [cited 2021 Jan 10]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20403930/>

31. Oliveira JB, Fleisher TA. Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2021 Jan 10];125(2 SUPPL. 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20042230/>

32. Fleisher TA, Madkaikar M, Rosenzweig SD. Application of Flow Cytometry in the Evaluation of Primary Immunodeficiencies [Internet]. Vol. 83, *Indian Journal of Pediatrics*. Springer India; 2016 [cited 2021 Jan 10]. p. 444–9. Available from: </pmc/articles/PMC5007620/?report=abstract>

33. Abraham RS, Aubert G. Flow Cytometry, a Versatile Tool for Diagnosis and Monitoring of Primary Immunodeficiencies. *Clin Vaccine Immunol* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2018 May 2];23(4):254–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26912782>

34. Al-Mousa H, Abouelhoda M, Monies DM, Al-Tassan N, Al-Ghoniaim A, Al-Saud B, et al. Unbiased targeted next-generation sequencing molecular approach for primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2021 Jan 10];137(6):1780–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26915675/>

35. Rosenzweig SD, Holland SM. Recent insights into the pathobiology of innate immune deficiencies. *Curr Allergy Asthma Rep* [Internet]. 2011 Oct [cited 2021 Mar 16];11(5):369–77. Available from: </pmc/articles/PMC3407815/>

36. Lim DL, Thong BY, Ho SY, Shek LPC, Lou J, Leong KP, et al. Primary immunodeficiency diseases in Singapore--the last 11 years. *Singapore Med J* [Internet]. 2003 Nov [cited 2018 Apr 29];44(11):579–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15007498>

37. Booth C, Gaspar HB, Thrasher AJ. Treating Immunodeficiency through HSC Gene Therapy [Internet]. Vol. 22, *Trends in Molecular Medicine*. Elsevier Ltd; 2016 [cited 2021 Feb 9]. p. 317–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26993219/>

38. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2021 Feb 9];125(2 SUPPL. 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20042228/>

39. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy, Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2018 Sep 12 [cited 2020 Feb 21];14(S2):61. Available from: <https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-018-0290-5>

40. Hanitsch L, Baumann U, Boztug K, Burkhard-Meier U, Fasshauer M, Habermehl P, et al. Treatment and management of primary antibody deficiency: German interdisciplinary evidence-based consensus guideline. *Eur J Immunol*. 2020 Oct 1;50(10):1432–46.

41. Hennig C, Baumann U, Ilginus C, Horneff G, Foell J, Hansen G. Successful treatment of autoimmune and lymphoproliferative complications of patients with intrinsic B-cell immunodeficiencies with Rituximab. *Br J Haematol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2021 Feb 9];148(3):445–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19922533/>

42. Rao VK, Price S, Perkins K, Aldridge P, Tretler J, Davis J, et al. Use of rituximab for

refractory cytopenias associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2009 Jul 1 [cited 2021 Feb 9];52(7):847–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19214977/>

43. Naderi Beni F, Fattahi F, Mirshafiey A, Ansari M, Mohsenzadegan M, Movahedi M, et al. Increased production of nitric oxide by neutrophils from patients with chronic granulomatous disease on interferon-gamma treatment. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2012 Apr [cited 2021 Feb 9];12(4):689–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22330085/>

44. Yong PL, Russo P, Sullivan KE. Use of sirolimus in IPEX and IPEX-like children. *J Clin Immunol* [Internet]. 2008 Sep [cited 2021 Feb 9];28(5):581–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18481161/>

45. Lucas CL, Kuehn HS, Zhao F, Niemela JE, Deenick EK, Palendira U, et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110 δ result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat Immunol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2021 Feb 9];15(1):88–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24165795/>

46. Ziegler JB, Ballou M. Primary Immunodeficiency: New Approaches in Genetic Diagnosis, and Constructing Targeted Therapies [Internet]. Vol. 7, *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; 2019 [cited 2021 Mar 16]. p. 839–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.12.019>

47. ESID - European Society for Immunodeficiencies [Internet]. [cited 2018 Apr 29]. Available from: <https://esid.org/statistics.php>

48. Kirkpatrick P, Riminton S. Primary Immunodeficiency Diseases in Australia and New Zealand. *J Clin Immunol* [Internet]. 2007 Aug 23 [cited 2018 Apr 29];27(5):517–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17588141>

49. LEIVA LE, ZELAZCO M, OLEASTRO M, CARNEIRO-SAMPAIO M, CONDINO-NETO A, COSTA-CARVALHO BT, et al. Primary Immunodeficiency Diseases in Latin America: The Second Report of the LAGID Registry. *J Clin Immunol* [Internet]. 2007 Jan 25 [cited 2018 Apr 1];27(1):101–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10875-006-9052-0>

50. Moin A, Farhoudi A, Moin M, Pourpak Z, Bazargan N. Cutaneous manifestations of primary immunodeficiency diseases in children. *Iran J Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2006 Sep [cited 2018 May 1];5(3):121–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17237563>

51. Barbouche M-R, Galal N, Ben-Mustapha I, Jeddane L, Mellouli F, Ailal F, et al. Primary immunodeficiencies in highly consanguineous North African populations. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2011 Nov [cited 2018 Apr 29];1238(1):42–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22129052>

52. USIDNET Database Statistics < USIDNET [Internet]. [cited 2018 Apr 29]. Available from: <https://usidnet.org/usidnet-database-statistics/#ffs-tabbed-15>

53. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova J-L, et al. Primary Immunodeficiency Diseases Worldwide: More Common than Generally Thought. *J Clin Immunol* [Internet]. 2013 Jan 31 [cited 2018 Apr 29];33(1):1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22847546>
54. Milá Llambí J, Etxagibel Galdos A, Matamoros Florí N. Registro español de inmunodeficiencias primarias (REDIP). *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2001 Jan [cited 2020 Jul 4];29(3):122–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11434886/>
55. Mellouli F, Mustapha I Ben, Khaled M Ben, Besbes H, Ouederni M, Mekki N, et al. Report of the Tunisian Registry of Primary Immunodeficiencies: 25-Years of Experience (1988–2012). *J Clin Immunol* [Internet]. 2015 Nov 13 [cited 2018 Apr 1];35(8):745–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26464197>
56. Marschall K, Hoernes M, Bitzenhofer-Grüber M, Jandus P, Duppenthaler A, Wullemmin WA, et al. The Swiss National Registry for Primary Immunodeficiencies: report on the first 6 years' activity from 2008 to 2014. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2015 Oct [cited 2018 Apr 10];182(1):45–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26031847>
57. Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias. LASID-PID Registry [Internet]. lasidregistry.org. 2022. Available from: <https://lasidregistry.org/view/statistics/general/2022-03>
58. Carneiro-Sampaio M, Moraes-Vasconcelos D, Kokron CM, Jacob CMA, Toledo-Barros M, Dorna MB, et al. Primary Immunodeficiency Diseases in Different Age Groups: A Report on 1,008 Cases from a Single Brazilian Reference Center. *J Clin Immunol* [Internet]. 2013 May 29 [cited 2020 Jul 3];33(4):716–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23354909/>
59. Lugo Reyes SO, Ramirez-Vazquez G, Cruz Hernández A, Medina-Torres EA, Ramirez-Lopez AB, España-Cabrera C, et al. Clinical Features, Non-Infectious Manifestations and Survival Analysis of 161 Children with Primary Immunodeficiency in Mexico: A Single Center Experience Over two Decades. *J Clin Immunol* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2020 Jul 4];36(1):56–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26707787/>
60. Alvarez-Cardona A, Espinosa-Padilla SE, Reyes SOL, Ventura-Juarez J, Lopez-Valdez JA, Martínez-Medina L, et al. Primary Immunodeficiency Diseases in Aguascalientes, Mexico: Results from an Educational Program. *J Clin Immunol* [Internet]. 2016 Apr 22 [cited 2020 Feb 21];36(3):173–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10875-016-0242-0>
61. Montoya CJ, Henao J, Salgado H, Olivares MM, López JA, Rugeles C, et al. [Phenotypic diagnosis of primary immunodeficiencies in Antioquia, Colombia, 1994-2002]. *Biomedica* [Internet]. 2002 Dec [cited 2018 Apr 1];22(4):510–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12596448>
62. Matos-Benavides E, García-Gomero D, Inocente-Malpartida R, Córdova-Calderón W, Aldave-Becerra J. Genetic diagnosis of patients with primary agammaglobulinemia treated at third level peruvian centers. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2019 [cited 2021 Mar 16];36(4):664–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31967259/>

63. Al-Hammadi S, Al-Reyami E, Al-Remeithi S, Al-Zaabi K, Al-Zir R, Al-Sagban H, et al. Attentiveness of pediatricians to primary immunodeficiency disorders. *BMC Res Notes* [Internet]. 2012 Dec 31 [cited 2020 Feb 21];5(1):393. Available from: <https://bmresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-0500-5-393>
64. Tavakol M, Jamee M, Azizi G, Sadri H, Bagheri Y, Zaki-Dizaji M, et al. Diagnostic Approach to The Patients with Suspected Primary Immunodeficiency. *Endocrine, Metab Immune Disord - Drug Targets* [Internet]. 2019 Aug 28 [cited 2020 Feb 21];19(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31456526/>
65. Hernandez-Trujillo VP. Approach to Children with Recurrent Infections. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2015 Nov [cited 2018 Apr 24];35(4):625–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26454310>
66. Modell V, Gee B, Lewis DB, Orange JS, Roifman CM, Routes JM, et al. Global study of primary immunodeficiency diseases (PI)—diagnosis, treatment, and economic impact: an updated report from the Jeffrey Modell Foundation. *Immunol Res* [Internet]. 2011 Oct 21 [cited 2018 May 1];51(1):61–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21935653>
67. Rezaei N, Pourpak Z, Aghamohammadi A, Farhoudi A, Movahedi M, Gharagozlou M, et al. Consanguinity in primary immunodeficiency disorders; the report from Iranian primary immunodeficiency registry. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. 2006 Aug [cited 2021 Feb 4];56(2):145–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16836617/>
68. Gathmann B, Grimbacher B, Beauté J, Dudoit Y, Mahlaoui N, Fischer A, et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: Results 2006-2008. In: *Clinical and Experimental Immunology* [Internet]. Wiley-Blackwell; 2009 [cited 2021 Feb 4]. p. 3–11. Available from: </pmc/articles/PMC2715433/?report=abstract>
69. Mukhina AA, Kuzmenko NB, Rodina YA, Kondratenko I V., Bologov AA, Latysheva T V., et al. Primary Immunodeficiencies in Russia: Data From the National Registry. *Front Immunol* [Internet]. 2020 Aug 6 [cited 2021 Feb 4];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32849507/>
70. El-Helou SM, Biegner AK, Bode S, Ehl SR, Heeg M, Maccari ME, et al. The German national registry of primary immunodeficiencies (2012–2017). *Front Immunol* [Internet]. 2019 [cited 2021 Feb 4];10:51. Available from: </pmc/articles/PMC6659583/?report=abstract>
71. Edgar JDM, Buckland M, Guzman D, Conlon NP, Knerr V, Bangs C, et al. The United Kingdom Primary Immune Deficiency (UKPID) Registry: Report of the first 4 years' activity 2008-2012. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2021 Feb 4];175(1):68–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23841717/>
72. Lougaris V, Pession A, Baronio M, Soresina A, Rondelli R, Gazzarelli L, et al. The Italian Registry for Primary Immunodeficiencies (Italian Primary Immunodeficiency Network; IPINet): Twenty Years of Experience (1999–2019). *J Clin Immunol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Feb 4];40(7):1026–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32803625/>
73. Ludviksson BR, Sigurdardottir ST, Johannsson JH, Haraldsson A, Hardarson TO.

- Epidemiology of Primary Immunodeficiency in Iceland. *J Clin Immunol* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2021 Feb 4];35(1):75–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25315263/>
74. Statista. Iceland: population male female 2020 [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 13]. p. 1. Available from: <https://www.statista.com/statistics/594582/total-population-by-gender-in-iceland/>
75. Guaní-Guerra E, Jiménez-Romero AI, García-Ramírez UN, Velázquez-Ávalos JM, Martínez-Guzmán E, Sandoval-Ramírez E, et al. Disease burden for patients with primary immunodeficiency diseases identified at reference hospitals in Guanajuato, Mexico. *PLoS One* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2021 Feb 4];12(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28448570/>
76. Boton Pereira DH, Primo LS, Pelizari G, Flores E, Moraes-Vasconcelos D de, Condino-Neto A, et al. Primary Immunodeficiencies in a Mesoregion of São Paulo, Brazil: Epidemiologic, Clinical, and Geospatial Approach. *Front Immunol* [Internet]. 2020 May 12 [cited 2021 Feb 4];11:862. Available from: [/pmc/articles/PMC7235164/?report=abstract](https://pmc/articles/PMC7235164/?report=abstract)
77. Carneiro-Sampaio M, Moraes-Vasconcelos D, Kokron CM, Jacob CMA, Toledo-Barros M, Dorna MB, et al. Primary immunodeficiency diseases in different age groups: A report on 1,008 cases from a single Brazilian reference center. *J Clin Immunol*. 2013 May;33(4):716–24.
78. Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Frøland SS. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J Clin Immunol* [Internet]. 2000 Nov [cited 2018 May 2];20(6):477–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11202238>
79. REZAEI N, AGHAMOHAMMADI A, MOIN M, POURPAK Z, MOVAHEDI M, GHARAGOZLOU M, et al. Frequency and Clinical Manifestations of Patients with Primary Immunodeficiency Disorders in Iran: Update from the Iranian Primary Immunodeficiency Registry. *J Clin Immunol* [Internet]. 2006 Nov 15 [cited 2018 Apr 29];26(6):519–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17024564>
80. CEREDIH. The French national registry of primary immunodeficiency diseases. *Clin Immunol* [Internet]. 2010 May [cited 2021 Feb 5];135(2):264–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S152166161000080X>
81. Rhim JW, Kim KH, Kim DS, Kim BS, Kim JS, Kim CH, et al. Prevalence of primary immunodeficiency in Korea. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2012 Jul [cited 2020 Jul 4];27(7):788–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22787376/>
82. Gupta D, Thakral D, Kumar P, Kabra SK, Lodha R, Kumari R, et al. Primary Immunodeficiency Disorders Among North Indian Children. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2019 Oct 8 [cited 2020 Feb 21];86(10):885–91. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12098-019-02971-y>
83. Saadat M, Ansari-Lari M, Farhud DD. Consanguineous marriage in Iran. *Ann Hum Biol* [Internet]. 2004 Mar [cited 2021 Feb 14];31(2):263–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15204368/>
84. Wu J, Zhong W, Yin Y, Zhang H. Primary immunodeficiency disease: A retrospective study of 112 Chinese children in a single tertiary care center. *BMC Pediatr* [Internet]. 2019

Nov 4 [cited 2021 Feb 4];19(1). Available from: /pmc/articles/PMC6829960/?report=abstract

85. Rhim JW, Kim KH, Kim DS, Kim BS, Kim JS, Kim CH, et al. Prevalence of primary immunodeficiency in Korea. *J Korean Med Sci*. 2012 Jul;27(7):788–93.

86. Reda SM, Afifi HM, Amine MM. Primary immunodeficiency diseases in Egyptian children: A single-center study. *J Clin Immunol* [Internet]. 2009 May 11 [cited 2021 Feb 6];29(3):343–51. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10875-008-9260-x>

87. Michos A, Raptaki M, Tantou S, Tzanoudaki M, Spanou K, Liatsis M, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: A 30-year Patient Registry from the Referral Center for Primary Immunodeficiencies in Greece. *J Clin Immunol* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2021 Feb 4];34(7):836–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24981038/>

88. Al-Tamemi S, Naseem SUR, Al-Siyabi N, El-Nour I, Al-Rawas A, Dennison D. Primary Immunodeficiency Diseases in Oman: 10-Year Experience in a Tertiary Care Hospital. *J Clin Immunol* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2021 Feb 4];36(8):785–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27699572/>

89. Massaad MJ, Zainal M, Al-Herz W. Frequency and Manifestations of Autoimmunity Among Children Registered in the Kuwait National Primary Immunodeficiency Registry. *Front Immunol* [Internet]. 2020 Jun 2 [cited 2021 Feb 4];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32582199/>

90. Ehlayel MS, Bener A, Laban MA. Primary Immunodeficiency Diseases in Children: 15 Year Experience in a Tertiary Care Medical Center in Qatar. *J Clin Immunol* [Internet]. 2013 Feb 3 [cited 2020 Feb 21];33(2):317–24. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10875-012-9812-y>

X. ANEXOS
Anexo 1



Firmado digitalmente por PODES
GAVILANO Luis Enrique FAU
20148092262 hard
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 21.12.2020 20:57:44 -05C

Lima, 21 de Diciembre del 2020

RESOLUCIÓN DECANAL N° 001922-2020-D-FM/UNMSM

Visto el expediente digital N° UNMSM-20200018157, de fecha 17 de diciembre de 2020 de la Facultad de Medicina, sobre aprobación de Proyecto de tesis

CONSIDERANDO:

Que, mediante Resolución de Decanato N° 1569-D-FM-2013 ratificada con Resolución Rectoral N° 01717-R-2016 de fecha 19 de abril de 2016, se aprueba el Reglamento para la Elaboración de Tesis para optar el Título Profesional en las Escuelas Académico Profesionales de la Facultad de Medicina, que en su **Capítulo I. Introducción, Art. 2:** establece que: *"La tesis debe ser un trabajo inédito de aporte original, por la cual se espera que los estudiantes adquieran destrezas y conocimientos que los habiliten para utilizar la investigación como un instrumento de cambio, cualquiera sea el campo del desempeño"* así mismo, en su **Capítulo VI: Del Asesoramiento de la tesis:** Art. 28 establece que: *"La Dirección de la EAP con la opinión favorable del Comité de Investigación, solicitará a la Dirección Académica la Resolución Decanal respectiva para proceder a su ejecución"*;

Que, mediante Oficio N°000194-2020-EPH-FM/UNMSM, la Directora (e) de la Escuela Profesional de Medicina Humana; eleva el Informe de la Dra. Ana Estela Delgado Vásquez, Miembro del Comité de Investigación de la Escuela, referente al Proyecto de Tesis titulado "CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, LABORATORIALES Y TERAPEÚTICAS DE NIÑOS Y ADOLESCENTES CON INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA - INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO 2012 - 2018", presentado por la Bachiller Yeli Torres Prado, con código de matrícula 16010072, para aprobar el Título Profesional de Médico Cirujano; informa que el Proyecto de Tesis mencionado se encuentra APTO para ser ejecutado; por lo que, solicita autorizar la emisión de la Resolución de Decanato respectiva incluyendo el nombre del asesor de la tesis. Dr. Iuan Alberto Artemio Torreblanca Nava con código 068993. docente asociado del Departamento Académico de Medicina Humana y del co-asesor Dr. Wilmer Oswaldo Córdova Calderón, docente invitado del INSN; y,

Estando a lo establecido por el Estatuto de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y las atribuciones conferidas por la Ley Universitaria N°30220;

SE RESUELVE:

1º Aprobar el Proyecto de Tesis, según detalle:

Estudiante: Yeli Torres Prado Código de matrícula N°16010072 E.P. de Medicina Humana	Título del Proyecto de Tesis: "CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, LABORATORIALES Y TERAPEÚTICAS DE NIÑOS Y ADOLESCENTES CON INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA - INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO 2012 - 2018"
Asesor: Dr. Juan Alberto Artemio Torreblanca Nava Código docente: 0A2239 Co-Asesor: Dr. Wilmer Oswaldo Córdova	

2º Encargar a la Escuela Profesional de Medicina Humana el cumplimiento de la presente resolución.

Regístrese, comuníquese, archívese.



DRA. ALICIA J. FERNÁNDEZ GIUSTI VDA. DE PELLA
VICEDECANA ACADÉMICA

DR. LUIS ENRIQUE PODESTA GAVILANO
DECANO

Firmado digitalmente por
FERNANDEZ GIUSTI VDA DE
PELLA Alicia Jesus FAU
20148092262 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 21.12.2020 16:52:05 -05C

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado por la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026-2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: <https://spsgd.unmsm.edu.pe/verifica/inicio.do> e ingresando el siguiente código de verificación: **FVTKELQ**



Anexo 2



PERÚ

MINISTERIO DE
SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE
SALUD DEL NIÑO

"Año de la universalización de la salud"

Lima, 22 de julio de 2020

OFICIO N° 310-2020-CIEI-INSN

Srta.

YELI TORRES PRADO

Investigadora principal del proyecto de investigación **PI-11/20**

Presente. -

Asunto: Se aprueba el proyecto de investigación **PI-11/20**, titulado: "Características clínicas, laboratoriales y terapéuticas de niños y adolescentes con inmunodeficiencia primaria registrados en el Instituto Nacional de Salud del Niño entre los años 2012 y 2018"

De mi mayor consideración:

Es grato dirigirme a usted para saludarla cordialmente y asimismo informarle que con relación al proyecto de investigación **PI-11/20**, titulado: "*Características clínicas, laboratoriales y terapéuticas de niños y adolescentes con inmunodeficiencia primaria registrados en el Instituto Nacional de Salud del Niño entre los años 2012 y 2018*",

El Comité Institucional de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Salud del Niño, en su sesión virtual N° 12-2020 de fecha 22 de julio de 2020, ha acordado la **APROBACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**, para lo cual se indica lo siguiente:

1. La vigencia de esta aprobación es desde el 22 de julio de 2020 al 21 de julio de 2021.
2. Toda enmienda o adenda que requiera el Protocolo debe ser presentado al CIEI y no podrá implementarla sin la debida aprobación.
3. Según reglamento deben presentar 01 informe de avance cumplidos los 06 meses y el informe final debe ser presentado al año de su aprobación.
4. Los trámites para su renovación deberán iniciarse 30 días antes de su vencimiento y deberá presentarse juntamente con el informe de avance correspondiente.

Sin otro particular, quedo de Ud.,

Atentamente,

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

DRA. MARÍA DEL CARMEN GASTANAGA RUÍZ
PRESIDENTE
Comité Institucional de Ética en Investigación
DRA. MARÍA DEL CARMEN GASTANAGA RUÍZ
Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación,
Instituto Nacional de Salud del Niño

www.insn.gob.pe

Av. Brasil 600
Breña, Lima 5, Perú
T (511) 330-0066

Anexo 3

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS:

Características clínicas, laboratoriales y terapéuticas de pacientes niños y adolescentes con inmunodeficiencias primarias del Instituto Nacional de Salud del Niño 2012-2018.

EDAD (años):		FALLECIMIENTO SI () NO ()		SEXO () Mujer () Hombre		PROCEDENCIA (región del Perú):			
DIAGNÓSTICO <input type="checkbox"/> Inmunodeficiencias que afecta la inmunidad celular y humoral <input type="checkbox"/> Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas o asociadas <input type="checkbox"/> Déficit predominante de anticuerpos <input type="checkbox"/> Enfermedades de desregulación inmune <input type="checkbox"/> Defectos del número y/o función fagocítica <input type="checkbox"/> Defectos en la inmunidad innata <input type="checkbox"/> Desórdenes autoinflamatorios <input type="checkbox"/> Deficiencias del complemento <input type="checkbox"/> Fenocopias de inmunodeficiencias primarias		CONSAGUINIDAD DE PADRES <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		ANTECEDENTE FAMILIAR DE IDP: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO					
		EDAD DE INICIO DE SÍNTOMAS (en años)		PARENTESCO CON EL FAMILIAR CON IDP:					
		DEMORA DIAGNOSTICA (en años)							
DIAGNOSTICO MOLECULAR: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		EDAD AL MOMENTO DEL DIÁGNÓSTICO (en años)		FAMILIAR CON MUERTE DURANTE LA NIÑEZ: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO					
HOSPITALIZACIONES TOTALES:		HOSPITALIZACIONES TOTALES ANUALES:		HOSPITALIZACIONES PREDIAGNÓSTICAS:		HOSPITALIZACIONES ANUALES PREDIAGNÓSTICAS:		HOSPITALIZACIONES POSTDIAGNÓSTICAS:	
CARACTERISTICAS CLINICAS		Infecciones		<input type="checkbox"/> Infecciones de vías respiratorias bajas <input type="checkbox"/> Infecciones de la piel y faneras <input type="checkbox"/> Infecciones digestivas altas <input type="checkbox"/> Infecciones digestivas bajas <input type="checkbox"/> Infecciones otorrinolaringológicas <input type="checkbox"/> Infecciones osteoarticulares <input type="checkbox"/> Infección del tracto urinario <input type="checkbox"/> Micosis <input type="checkbox"/> Meningitis Otros:				CIE 10 <input type="checkbox"/> B37 <input type="checkbox"/> D47.9 <input type="checkbox"/> D70 <input type="checkbox"/> D71 <input type="checkbox"/> D76.1 <input type="checkbox"/> D80.0 <input type="checkbox"/> D80.5 <input type="checkbox"/> D80.7 <input type="checkbox"/> D81.0 <input type="checkbox"/> D81.1 <input type="checkbox"/> D81.2 <input type="checkbox"/> D81.8 <input type="checkbox"/> D81.9 <input type="checkbox"/> D82.0 <input type="checkbox"/> D82.3 <input type="checkbox"/> D82.4 <input type="checkbox"/> D83.9 <input type="checkbox"/> D84.8 <input type="checkbox"/> D84.9 <input type="checkbox"/> G11.0 <input type="checkbox"/> G11.3 <input type="checkbox"/> K52.8	
		Enfermedades asociadas		<input type="checkbox"/> Asma bronquial <input type="checkbox"/> Dermatitis atópica <input type="checkbox"/> Rinitis alérgica					

	Complicaciones clínicas	<input type="checkbox"/> Desnutrición crónica <input type="checkbox"/> Hepatoesplenomegalia <input type="checkbox"/> Bronquiectasias	<input type="checkbox"/> Septicemia <input type="checkbox"/> Malignidad <input type="checkbox"/> Autoinmunidad Otros:
TERAPIA PARA EL MANEJO DE IDPs		Farmacológica <input type="checkbox"/> Inmunoglobulina humana <input type="checkbox"/> Antibioticoprofilaxia <input type="checkbox"/> Antimicóticos <input type="checkbox"/> Factor estimulante de colonias	Quirúrgica <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Especificar (cordón umbilical, precursores hematopoyéticos):

DATOS DE LABORATORIO PREDIAGNÓSTICO

Leucocitos (células/uL)		Monocitos % y absolutos		CD19 % y absolutos	
Plaquetas (células /uL)		Ig G		CD56/16 / y absolutos	
Hemoglobina (g/dL)		Ig M			
Linfocitos % y absolutos		Ig E		C3	
		Ig A		C4	
Neutrófilos % y absolutos		CD3% y absolutos			
Eosinófilos % y absolutos		CD4% y absolutos			
Basófilos % y absolutos		CD8 % y absolutos			