



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**CARACTERIZACIÓN DEL COMPROMISO
RESPIRATORIO EN LOS PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE INMUNODEFICIENCIA
PRIMARIA EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE
CUARTO NIVEL DE LA CIUDAD DE BOGOTÁ**

CARLOS ARTURO SOSA AVILA

Universidad Nacional de Colombia

Facultad Medicina

Departamento de Pediatría

Bogotá, Colombia

2018

**CARACTERIZACIÓN DEL COMPROMISO RESPIRATORIO
EN LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA EN UN HOSPITAL
PEDIÁTRICO DE CUARTO NIVEL DE LA CIUDAD DE
BOGOTÁ**

CARLOS ARTURO SOSA AVILA

Trabajo de investigación presentado como requisito para optar el título de:

Pediatra

Directora:

Md. Sonia María Restrepo Gualteros

Codirectores:

Md. Nidia Milena Villamil Osorio

Md. Carlos Enrique Rodríguez

Universidad Nacional de Colombia

Facultad Medicina

Departamento de Pediatría

Bogotá, Colombia

2018

Dedicatoria

*A mis Padres, quienes me han brindado su apoyo
Siempre incondicional desde la distancia.*

*A mis hermanos, con los que siempre he podido
Contar en los momentos difíciles.*

*En especial a mi hermano mayor, debo reconocer
Que gracias a él, he llegado hasta donde he llegado.
Quien me impulso y me apoyo siempre hasta lograr
Mi paso a la especialización y continuo
Su apoyo durante ésta.*

Agradecimientos

A Dios

Dra. Sonia Maria Restrepos Gualteros. Neumóloga Pediatra. Directora de la tesis

Dra. Nidia Milena Villamil Osorio. Neumóloga Pediatra. Co - Directora de la tesis

Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia

Resumen

Las inmunodeficiencias primarias son alteraciones del sistema inmune que principalmente predispone a infecciones recurrentes, con diversas manifestaciones en varios sistemas y órganos; se realizó un estudio descriptivo con el fin de caracterizar la población que atendemos en cuanto a las manifestaciones clínicas y paraclínicas en el sistema respiratorio, que es el principal sistema afectado por este conjunto de patologías. Se recolecto datos de 4 años de pacientes que tuvieron diagnóstico de inmunodeficiencia primaria, excluyendo causas de inmunodeficiencia secundaria como VIH. Se realizó una base de datos en Excel, donde se registraron unas variables, que posteriormente se analizaron, obteniendo datos relevantes que son comparables a los encontrados en la literatura mundial. El grupo de inmunodeficiencia más frecuente es el constituido por el déficit predominante de anticuerpos y la neumonía constituye la principal manifestación respiratoria, más del 75% de los pacientes habían presentado un episodio de neumonía al momento del diagnóstico; su recurrencia y severidad llevan a la principal secuela: las bronquiectasias (9.6%). El diagnóstico precoz y tratamiento adecuado de las IDP disminuirá las recurrencias y secuelas respiratorias, impactando en la morbilidad y mortalidad de nuestros pacientes pediátricos y mejorando su calidad de vida.

Palabras clave: Inmunodeficiencia, neumonía, bronquiectasias, inmunoglobulinas, linfocitos.

Abstract

Primary immunodeficiencies are alterations of the immune system that mainly predispose to recurrent infections, with various manifestations in various systems and organ; a descriptive study was carried out in order to characterize the population we serve in terms of clinical and paraclinical manifestations in the respiratory system, which is the main system affected by this set of pathologies. Collecting data from 4 years of patients who had a diagnosis of primary immunodeficiency, excluding causes of secondary immunodeficiency such as HIV. A database was made in Excel, where some variables were recorded, which were subsequently analyzed, obtaining relevant data that are comparable to those found in the world literature,. The most frequent immunodeficiency group is constituted by the predominant deficit of antibodies and pneumonia is the main respiratory manifestation, more than 75% of the patients had presented an episode of pneumonia at the time of diagnosis; its recurrence and severity leads to the main sequel: bronchiectasis (9,6%). Early diagnosis and adequate treatment of IDP will reduce recurrences and respiratory sequelae, impacting the morbidity and mortality of our pediatric patients and improving its quality of life.

Keywords: Immunodeficiency, pneumonia, bronchiectasis, immunoglobulins, lymphocytes.

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Lista de graficas	XII
Lista de tablas	XIII
Lista de Símbolos y abreviaturas.....	XIV
Introducción	1
1. Marco Teórico.....	3
2. Objetivos.....	11
2.1 Objetivo general.....	11
2.2 Objetivos específicos.....	11
3. Capítulo 3.....	¡Error! Marcador no definido.
3.1 Diseño de investigación	12
3.2 Población.....	12
3.2.1 Población marco o referencia.....	12
3.2.2 Población de estudio	12
3.2.3 Población sujeto de estudio.....	12
3.3 Variables de estudio	15
3.4 Análisis estadístico	18
3.4.1 Análisis univariado:	18
3.5 Consideraciones éticas y consentimiento informado.....	19
4. Resultados.....	21
5. Discusión	30
6. Conclusiones y recomendaciones.....	35
6.1 Conclusiones	35
6.2 Recomendaciones	36
A. Anexo: Carta de aprobación del Comité de ética del hospital	37
Bibliografía	39

Lista de graficas

	Pág.
Grafica 1: Hallazgos Radiológicos.....	23
Grafica 2: Hallazgos Tomograficos.....	24

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1: Tipos de ID, defecto en el sistema inmune y ejemplos.	4
Tabla 2: Diagnóstico de IDP según CIE 10.	13
Tabla 3: Variables de estudio.	15
Tabla 4: Características de 155 pacientes con IDP en un Hospital de Cuarto nivel de la Ciudad de Bogotá.	21
Tabla 5: Distribución de las IDP en 155 pacientes en un hospital de cuarto Nivel de la Ciudad de Bogotá.	22
Tabla 6: Características clínicas de 155 pacientes con IDP más frecuentes Encontradas en un Hospital de Cuarto nivel de la Ciudad de Bogotá.	26
Tabla 7: Complicaciones pulmonares de 155 pacientes con IDP más Frecuentes encontradas en un Hospital de Cuarto nivel de la Ciudad De Bogotá.	27
Tabla 8: Severidad del compromiso respiratorio.	29

Lista de Símbolos y abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura Término

ID	Inmunodeficiencia
IDP	Inmunodeficiencia primaria
ALPS	Síndrome Linfoproliferativo autoinmune
ADA	Adenosín deaminasa
IDCV	Inmunodeficiencia común variable
ALX	Agammaglobulinemia ligada a X
FiO ₂	Fracción inspirada de oxígeno
HTP	Hipertensión pulmonar
Ig	Inmunoglobulina
IgG	Inmunoglobulina G
IgGs	Subtipos de IgG
IgA	Inmunoglobulina A
IgM	Inmunoglobulina M
IgE	Inmunoglobulina E
IAO	Índice Apnea obstructiva
IPA	Índice predictor de asma
PSG	Polisomnograma
SAHOS	Síndrome de apneas hipoapneas del sueño
SHUa	Síndrome Hemolítico Urémico Atípico
SR	Sibilante recurrente

Introducción

Las inmunodeficiencias primarias constituyen una de las patologías con mayor incremento de morbilidad y mortalidad infantil de los últimos años. Estas se caracterizan por una alteración en el desarrollo, función o ambas del sistema inmunológico, lo que conlleva al incremento del riesgo de patología infecciosa, trastornos de autoinmunidad y malignidad. Para su mejor conocimiento y caracterización, las inmunodeficiencias primarias, recientemente renombradas como errores innatos de la inmunidad han sido clasificadas en 9 grupos, en donde se tienen en cuenta las alteraciones de la inmunidad tanto innata como adquirida. Esta clasificación permite a su vez distinguir unas inmunodeficiencias que son características de cada grupo; es así como tenemos por ejemplo en el primer grupo que comprende las inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral a la inmunodeficiencia combinada severa, cuya presentación puede darse desde el nacimiento manifestándose por infecciones severas durante el periodo neonatal y el primer año vida, con infecciones causadas por gérmenes no comunes como hongos. Su diagnóstico y tratamiento tardío llevan al incremento de las tasas de morbilidad y mortalidad.

El sistema respiratorio constituye uno de los principales blancos de afectación para los pacientes con inmunodeficiencias; estas se manifiestan principalmente como aquel niño previamente sano que sufre de neumonías recurrentes o neumonías que requieren siempre manejo antibiótico o neumonías severas y/o complicadas, que incluso pueden requerir soporte intensivo. Otra forma de presentación puede ser el niño sibilante recurrente, sin antecedentes personales ni familiares de atopia.

Por lo tanto, el aumento de la morbimortalidad infantil, también va a ser consecuencia del compromiso del sistema respiratorio y sus complicaciones, llevando a la presencia de neumopatías crónicas, que derivan en mayores ingresos hospitalarios, mayor recurrencia de las afecciones respiratorias, llevando a disminución de la función pulmonar, afectando finalmente la calidad de vida de los pacientes de su entorno familiar.

Por todo lo anteriormente descrito, se hace necesario realizar una investigación con el fin de caracterizar los pacientes con diagnósticos de inmunodeficiencias, y sus manifestaciones desde el punto de vista respiratorio de la población en nuestro medio.

Para lograr esto se planteó la realización de un estudio retrospectivo, con revisión de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia, recolección de datos relevantes, y análisis de resultados y conclusiones sobre las principales manifestaciones clínicas y paraclínicas de las formas predominantes de presentación de afectación del sistema respiratorio. De esta forma, tener herramientas médicas más adecuadas con el fin de evitar retrasos en el diagnóstico y tratamiento, de esta manera influir en la disminución de la secuelas, la morbilidad y la mortalidad.

1. Marco Teórico

Las Inmunodeficiencias primarias (IDP), recientemente renombradas como errores innatos de la inmunidad, son un grupo heterogéneo de enfermedades heredadas en las que se encuentra una alteración ya sea en el desarrollo, en la función o en la morfología del sistema inmunológico y la mayoría de ellas manifestándose desde edades tempranas, como infecciones recurrentes o severas, signos y/o síntomas de malignidad, autoinmunidad o manifestaciones alérgicas.

Tener la sospecha diagnóstica, no parece ser muy complicado, pero se necesita siempre tenerlas en mente. Existen unas señales de alarma que pueden ayudar al clínico a enfocar un paciente con probable inmunodeficiencia primaria y que se enuncian a continuación:

1. Cuatro o más infecciones de otitis al año.
2. Dos o más infecciones de sinusitis graves al año.
3. Dos o más meses tomando antibióticos con pocos resultados.
4. Dos o más neumonías en un año.
5. Dificultad para aumentar de peso y crecer normalmente.
6. Abscesos cutáneos profundos o de órganos recurrentes.
7. Aftas persistentes en la boca o en cualquier parte de la piel después del año de vida.
8. Necesidad de antibióticos intravenosos para aliviar infecciones.
9. Dos infecciones profundas o más, incluida la septicemia.
10. Antecedentes familiares de inmunodeficiencias primarias

Desde la descripción del primer caso en 1952, por un pediatra norteamericano Odgen Bruton (la agammaglobulinemia ligada a X, causada por una mutación del gen BTK) hasta la actualidad se han caracterizado más de 300 tipos de IDP, según el Informe del Comité de Enfermedades de Inmunodeficiencia Primaria 2017 sobre errores innatos de inmunidad de la Unión internacional de sociedades inmunológicas (International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity) publicado el 11 de diciembre de 2017; a febrero de 2017 se han categorizado 354 errores innatos de la inmunidad con cerca de 344 defectos genéticos (1).

Tiene una prevalencia estimada en general de 1 por cada 2000 nacidos vivos. En el 80% de los casos el diagnóstico se hace antes de los 5 años.

Para su estudio y mejor entendimiento, las inmunodeficiencias se han clasificado en 9 tipos que incluyen:

Tabla 1. Tipos de inmunodeficiencias, defecto en el sistema inmune y ejemplos.

Tipo	Defecto Inmune	Ejemplo
Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral.	Células T Y B	Inmunodeficiencias combinadas severas: ligada a X. Deficiencia de ADA.
Inmunodeficiencias combinadas con rasgos asociados o sindrómicos	Células T y B y otros rasgos	Síndrome de DiGeorge Síndrome de Wiskott-Aldrich Ataxia-telangiectasia Síndrome de Hiper IgE
Deficiencias predominantemente de anticuerpos	Células B o células plasmáticas	Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia Deficiencia selectiva de IgA ALX IDCV Deficiencia específica de anticuerpos

Enfermedades por desregulación inmune	Defectos en la regulación, susceptibilidad hemofagocitosis	la a	Linfocitosis familiar Hemofagocítica familiar ALPS Síndrome de Griscelli tipo 2 Síndrome de Chediak Higashi
Defectos en número y función de las células fagocíticas	Número y/o función de los fagocitos		Neutropenia cíclica. Neutropenia congénita severa Enfermedad Granulomatosa crónica Déficit de adhesión leucocitaria
Defectos en la inmunidad innata e intrínseca	Sistema inmune innato		Predisposición a infecciones bacterianas invasivas Candidiasis mucocutánea crónica
Enfermedades Autoinflamatorias	Sobreproducción de citosinas	de	Fiebre mediterránea familiar Síndrome de Muckle Wells
Deficiencias del complemento	Componentes del complemento	del	SHUa Angioedema Hereditario (deficiencia de inhibidor C1)
Fenocopias de inmunodeficiencias	Se originan de mecanismos adquiridos	de	Asociado con mutaciones somáticas (criopirinopatías) Asociado con autoanticuerpos (angioedema adquirido)

(Fuente ²)

Muchas veces el diagnóstico se ve retrasado debido a que muchos no incluyen las IDP dentro de sus diferenciales. En otras ocasiones, las IDP se presentan más tardíamente e incluso en la edad adulta. Por lo tanto debe tenerse un índice alto de sospecha, debido a que el retraso en el diagnóstico se asocia con daño y secuelas de órganos, y aumentar la morbilidad y la mortalidad por complicaciones especialmente a nivel de sistema respiratorio; por lo tanto el diagnóstico y la instauración del tratamiento temprano, puede retrasar o disminuir las secuelas e incluso impactar en la mortalidad. (3)

Las manifestaciones respiratorias de las IDP se pueden presentar como: Infecciones (recurrentes, por patógenos inusuales u oportunistas); anomalías pulmonar estructurales y/o funcionales (adenopatías localizadas mediastinales e hiliares); enfermedad pulmonar obstructiva (principalmente bronquiectasias) y enfermedad pulmonar restrictiva (enfermedad pulmonar intersticial). (4,8,13)

El déficit predominante de anticuerpos, es la forma más común de IDP, constituye el 70% de los casos y está constituida por un grupo de desórdenes; la deficiencia selectiva de inmunoglobulina IgA es la más frecuente con una prevalencia de 1/300 a 1/500. Consiste en una alteración de la producción de anticuerpos por alteraciones en el desarrollo y función de los linfocitos B. Este grupo de IDP predispone a neumonías recurrentes y como complicación al desarrollo de bronquiectasias. Una alta proporción ha padecido al menos un episodio de neumonía antes del diagnóstico, algunos niños presentan múltiples episodios, constituyéndose en el signo más frecuente de esta entidad. Los gérmenes más frecuentes incluyen *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, pero también se pueden encontrar infecciones por: *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Bordetella pertussis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria meningitidis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycobacterium hominis*, *Mycobacterium avium*, Adenovirus. El déficit de IgA, se presenta con niveles bajos de IgA y normales de IgG e IgM. 2/3 de los pacientes son asintomáticos y 1/3 presentan infecciones sinopulmonares especialmente por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Algunos pacientes pueden desarrollar bronquiectasia. La inmunodeficiencia común variable, se presenta con una incidencia de 1/10000 a 1/25000, afecta a hombres y mujeres por igual. se caracteriza por niveles bajos de IgA, IgG y bajos o normales de IgM, con respuesta de antígeno – anticuerpo específica disminuida, número variable de células B con alteración de la diferenciación a células plasmáticas productoras de anticuerpos. Las infecciones sinopulmonares prolongadas y recurrentes son la presentación más frecuente. Se caracterizan por infecciones prolongadas y

recurrentes del tracto respiratorio especialmente por bacterias encapsuladas pero además por gérmenes atípicos como Micoplasmas y Ureaplasmas, la complicación más recuentes son las bronquiectasias con cerca del 20%; otro pequeño porcentaje pueden desarrollar enfermedad difusa del parénquima pulmonar como la enfermedad pulmonar intersticial linfocítica y la neumonía organizada.

La agammaglobulinemia ligada a X, es un defecto de la maduración de las células B con una disminución profunda de la producción de inmunoglobulinas, por una mutación de la Tirosina kinasa de Bruton. Los gérmenes implicados incluyen los de los grupos anteriores pero además *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas*. El inicio de las infecciones ocurre después de los 6 meses y el promedio de edad al diagnóstico es de 2.6 años en aquellos con historia familiar, pero puede retrasarse hasta los 5.4 años sin historia familiar. La deficiencia de subclases de IgG se caracteriza por niveles bajos de una o más de las subclases, con niveles normales de IgA, IgG e IgM. El déficit de IgG2, se asocia e infección recurrente por bacterias encapsuladas. (4, 8, 12, 14)

Las inmunodeficiencias combinadas de linfocitos T y B corresponden al 20% de las IDP, hay una alteración del desarrollo y función de los linfocitos T asociado a deficiencia de anticuerpos por defectos de los linfocitos B, debido a una falta de linfocitos T ayudadores. Se categorizan si hay una ausencia de células T, pero presencia de células B (T- B +), o una ausencia de ambas células (T- B -). Las manifestaciones pulmonares incluyen neumonías severas recurrentes por bacterias encapsuladas, virus (Virus sincitial respiratorio, Adenovirus, Para influenza 3 y Citomegalovirus), infecciones oportunistas por *Pseudomonas aeruginosa* y *Pneumocystis jiroveci*, micóticas especialmente por *Aspergillus*. La bronquiolitis crónica por VSR o persistente constituye un marcador para pensar en este tipo de inmunodeficiencias. (9, 11, 13)

En las inmunodeficiencias bien definidas, como el Síndrome de Wiskott Aldrich se presentan infecciones respiratorias por gérmenes encapsulados, extracelulares y

oportunistas. El síndrome de DiGeorge asocia aplasia tímica, cardiopatías conotruncales, hipoplasia de las paratiroides y trastorno de la deglución, esto último favoreciendo episodios de bronco aspiración. Constituyen el 15% de las IDP. Al igual que en las inmunodeficiencias por déficit selectivo de anticuerpos también predominan las neumonías por gérmenes como *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*, pero también infecciones por gérmenes nombrados en el caso de las inmunodeficiencias combinadas, característicamente pueden estar afebriles a pesar de cursar con neumonías graves. (6, 9, 11, 13)

Los defectos congénitos de la fagocitosis constituyen el 11% de las IDP. Las infecciones respiratorias suelen ser crónicas y severas en el caso de la neutropenia congénita grave tipo I, y son causadas por gérmenes catalasa positiva (*Burkholderia*, *Pseudomonas*, *Serratia* y *Staphylococcus aureus*), hongos y micobacterias en el caso de la Enfermedad Granulomatosa Crónica. Las infecciones respiratorias recurrentes son difíciles de tratar y de lenta resolución, y con formación de abscesos. (11)

Las deficiencias de complemento representan el 2.5%, se alteran tanto la vía clásica y alterna como las proteínas reguladoras de la activación del complemento. Se presenta con neumonías recurrentes y los gérmenes más implicados son *Neisseria sp* (en el caso de meningitis) y *Streptococcus pneumoniae* (neumonía). (9, 11, 13)

En el síndrome de inmunorregulación y autoinmunidad los defectos genéticos generan alteraciones en la producción y transporte de los gránulos lisosomales y en el control de la activación, linfoproliferación y apoptosis. Los pacientes presentan infecciones bacterianas graves. (9, 11, 13)

Las manifestaciones clínicas respiratorias y sus complicaciones generan una importante morbilidad y mortalidad. En la IDP, la afectación del sistema

respiratorio superior llega hasta el 80% dentro de las que se cuentan otitis media aguda supurada y sinusitis y las bronquitis y neumonías como compromiso del tracto respiratorio inferior. El desarrollo de enfermedades autoinmunes, cáncer, alergias y falla de medro son secundarios a las infecciones recurrentes. Al revisarse las señales de advertencia, estas contemplan infecciones del sistema respiratorio, tales como: cuatro o más otitis en un año, dos o más sinusitis en un años, dos o más neumonías en un año. (9)

En cuanto a la edad de inicio, las inmunodeficiencias celulares se diagnostican más temprano, incluso en los primeros días de vida, debido a las infecciones graves que ponen en riesgo la vida. Mientras que las inmunodeficiencias humorales y por defectos en la fagocitosis, tienen una edad de inicio variable, desde el periodo del lactante hasta la edad adulta. (13)

Un aspecto importante y que está relacionada con la morbilidad y mortalidad, lo constituyen las complicaciones pulmonares. Las IDP que están asociados incluyen: hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, déficit selectivo de IgA, déficit de subclases IgG, deficiencia específica de anticuerpos, inmunodeficiencia común variable, inmunodeficiencia combinada, neutropenias congénitas, agammaglobulinemia ligada al X, y el síndrome de Hiper IgE. Entre las complicaciones que pueden presentarse están bronquiectasias, engrosamiento peribronquial, sobredistensión pulmonar, formación de tapones mucosos, bronquiolitis, alveolitis, consolidaciones o abscesos, bulas, enfisemas y fibrosis pulmonar. (5, 7, 9, 11)

De gran ayuda para el diagnóstico de las complicaciones pulmonares en los pacientes con IDP, están:

Las pruebas de función pulmonar, no se encuentra bien estudiadas en estos pacientes; la espirometría muestra un predominio de tipo obstructivo. Los cambios en la función pulmonar pueden servir como marcadores de la respuesta a la terapia con inmunoglobulinas.

La radiografía de tórax que permite la identificación y la presencia de timo, cavernas, neumatoceles, áreas de consolidación o compromiso intersticial y adenopatías perihiliares.

La tomografía computarizada pulmonar permite la caracterización de la extensión de la lesión pulmonar, el tipo de daño pulmonar, y ayudar en la toma de decisiones terapéuticas. Las bronquiectasias son mejor caracterizadas por la tomografía de alta resolución.

Al lograrse una adecuada caracterización de las manifestaciones clínicas, el diagnóstico precoz y los hallazgos de laboratorios, las pruebas de función pulmonar y las imágenes, se podrá realizar una adecuada intervención terapéutica, con el fin de lograr un impacto en la reducción de la morbilidad y mortalidad y con esto una mejor calidad de vida para los pacientes con IDP.

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Caracterizar el compromiso respiratorio presentado en la población de niños atendidos con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria en la Fundación Hospital de la Misericordia de la Ciudad de Bogotá en el período de enero 2014 a diciembre 2017.

2.2 Objetivos específicos

- Describir las manifestaciones clínicas respiratorias encontradas en los pacientes.
- Caracterizar el compromiso respiratorio según los hallazgos en laboratorios, pruebas de función pulmonar e imágenes.
- Identificar la severidad del compromiso respiratorio en los pacientes de acuerdo a los hallazgos clínicos y paraclínicos.

3. Metodología

3.1 Diseño de investigación

Estudio observacional descriptivo.

3.2 Población

3.2.1 Población marco o referencia

Pacientes pediátricos que presenten hallazgos clínicos y paraclínicos compatibles con inmunodeficiencia primaria (Diagnósticos CIE 10) y además cursan con síntomas respiratorios agudos o crónicos.

3.2.2 Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria (Diagnósticos CIE 10) y compromiso respiratorio, atendidos tanto en consulta externa como hospitalización de la Fundación Hospital de la Misericordia.

3.2.3 Población sujeto de estudio

Todos los pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria según codificación de CIE 10 y compromiso respiratorio, atendidos en el hospital entre enero 2014 y diciembre 2017 tanto en consulta externa como hospitalización de la Fundación Hospital de la Misericordia que cumplan los siguientes criterios de selección:

Inclusión:

- Edad menor de 18 años.
- Todos los pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria según CIE 10:
 - Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral.
 - Inmunodeficiencias combinadas con rasgos asociados o sindrómicos.
 - Deficiencias predominantemente de anticuerpos.
 - Enfermedades por desregulación inmune.
 - Defectos en número y función de las células fagocíticas.
 - Defectos en la inmunidad innata en intrínseca.
 - Enfermedades Autoinflamatorias.
 - Deficiencias del complemento.
 - Fenocopias de inmunodeficiencias.

Tabla 2. Diagnóstico de IDP según CIE 10

D71x	Trastornos Funcionales De Los Polimorfonucleares Neutrófilos
D720	Anomalías Genéticas De Los Leucocitos
D728	Otros Trastornos Especificados De Los Leucocitos
D729	Trastornos De Los Leucocitos, No Especificado
D802	Deficiencia Selectiva De Inmunoglobulina A [IgA]
D803	Deficiencia Selectiva De Subclases De La Inmunoglobulina G [IgG]
D804	Deficiencia Selectiva De Inmunoglobulina M [Igm]
D805	Inmunodeficiencia Con Incremento De Inmunoglobulina M [IgM]
D806	Deficiencia De Anticuerpos Con Inmunoglobulinas Casi Normales o con Hiperinmunoglobulinemia
D807	Hipogammaglobulinemia Transitoria De La Infancia
D808	Otras Inmunodeficiencias Con Predominio De Defectos De Los Anticuerpos

D809	Inmunodeficiencia Con Predominio De Defectos De Los Anticuerpos, No Especificada
D810	Inmunodeficiencia Combinada Severa [IDCS] Con Disgenesia Reticular
D811	Inmunodeficiencia Combinada Severa [IDCS] Con Linfocitopenia T Y B
D812	Inmunodeficiencia Combinada Severa [IDCS] Con Cifra Baja O Normal De Linfocitos B
D818	Otras Inmunodeficiencias Combinadas
D819	Inmunodeficiencia Combinada, No Especificada
D820	Sindrome De Wiskott-Aldrich
D821	Sindrome De Di George
D824	Sindrome De Hiperinmunoglobulina E [Ige]
D828	Inmunodeficiencia Asociada Con Otros Defectos Mayores Especificados
D829	Inmunodeficiencia Asociada Con Otros Defectos Mayores No Especificados
D830	Inmunodeficiencia Variable Común Con Predominio De Anormalidades En El Número Y La Función De Los Linfocitos B
D831	Inmunodeficiencia Variable Común Con Predominio De Trastornos Inmunorreguladores De Los Linfocitos T
D832	Inmunodeficiencia Variable Común Con Autoanticuerpos Anti-B O Anti-T
D838	Otras Inmunodeficiencias Variables Comunes
D839	Inmunodeficiencia Variable Común, No Especificada
D840	Defecto De La Función Del Antígeno-1 Del Linfocito [Lfa-1]
D841	Defecto Del Sistema Del Complemento
D848	Otras Inmunodeficiencias Especificadas
D849	Inmunodeficiencia, No Especificada
D892	Hipergammaglobulinemia, No Especificada

- Cursando con hallazgos clínicos y paraclínicos de compromiso respiratorio agudos o crónicos.

Exclusión:

Pacientes sin datos clínicos o paraclínicos completos.

Patología asociada:

- Fibrosis quística.
- VIH – SIDA.
- Desnutrición.

3.3 Variables de estudio

Tabla 3. Variables de estudio

Edad	Media (meses)
Sexo	Masculino (1) Femenino (2)
Tipo de inmunodeficiencia	Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral (1) Inmunodeficiencias combinadas con rasgos asociados o sindrómicos (2) Deficiencias predominantemente de anticuerpos (3) Enfermedades por desregulación inmune(4) Defectos en número y función de las células fagocíticas (5) Defectos en la inmunidad innata e intrínseca (6) Enfermedades Autoinflamatorias (7) Deficiencias del complemento (8) Fenocopias de inmunodeficiencias (9)
Antecedentes familiares de inmunodeficiencias	Primer grado (1) Segundo grado (2)

**CARACTERIZACIÓN DEL COMPROMISO RESPIRATORIO EN LOS PACIENTES
CON DIAGNOSTICO DE IDP EN UN HOSPITAL PEDIATRICO DE CUARTO NIVEL DE
LA CIUDAD DE BOGOTÁ**

	No hay (3)
Asma	Si (1) No (2)
Síndrome sibilante recurrente con IPA positivo	Si (1) No (2)
Número de hospitalizaciones por causa respiratoria (Broncoobstrucción, bronconeumonía)	##
Número de hospitalizaciones por neumonía	##
Complicación	Derrame pleural (1) Absceso pulmonar (2) Bronquiectasia (3) Colecciones anormales de aire (4)
Hallazgos radiografía de tórax	Atrapamiento aéreo (1) Consolidación (2) Vidrio esmerilado (3) Atelectasia (4) Bronquiectasias (5)
Hallazgos en Tomografía de tórax	Atrapamiento aéreo (1) Consolidación (2) Vidrio esmerilado (3) Atelectasia (4) Bronquiectasias (5) Mosaico atenuación de la perfusión (6) Árbol en gemación (7)
Ingreso a UCIP por causa respiratoria infecciosa (Neumonía, bronconeumonía)	##
Oxigenación Fio2	Alto flujo (1) Bajo flujo (2) No (3)
Niveles de Inmunoglobulina E	###
Niveles de Inmunoglobulina A	###
Niveles de Inmunoglobulina G	###
Niveles de Inmunoglobulina M Según edad momento de toma	###
Conteo de células (absolutos y porcentajes)	Bajos

Linfocitos B Linfocitos T Linfocitos NK Eosinófilos	Normales Bajos, normales, elevados
Espirometría	Normal Patrón obstructivo Patrón restrictivo VEF1 Respuesta Si o No % CVF Relación VEF 1/ CVF
Oscilometría Según R5 R20 %	Normal Obstrucción leve Obstrucción moderada Obstrucción severa Post B2 R5 %
Hipertensión pulmonar (ecocardiograma PSP - mmhg)	###
Polisomnografía IAO SAHOS central	IAO NORMAL (1) SAHOS leve (IAH 1.5 - 4) (2) SAHOS moderado (IAH 5 -10) (3) SAHOS severo (IAH >10) (4) Índice
Uso crónico de oxígeno suplementario	Momento del diagnóstico Si No

Test de la marcha	Normal
Distancia recorrida	Disminuido: <ul style="list-style-type: none"> - por disneas - Por Frecuencia cardiaca - Por Saturación

3.4 Análisis estadístico

Análisis de la información recolectada basada en la media de edad, sexo, tipo de IDP, manifestación patológica y/o complicación respiratoria, alteraciones radiológicas, de laboratorio, pruebas de función pulmonar, ingreso a hospitalización, necesidad de mayor complejidad, uso de oxígeno y nivel de Fio₂.

La clasificación de la IDP se hizo de acuerdo a lo descrito en los criterios de inclusión.

Recolección de datos durante el 2017 – 2018

Registro en una base datos en Excel y procesamiento de datos y análisis estadísticos según el programa SPSS versión 24.

3.4.1 Análisis univariado:

Para las variables categóricas se calcularon frecuencias absolutas y relativas, para las variables numéricas se calcularon medidas de tendencia central y medidas de dispersión de acuerdo a la distribución de los datos.

Para el análisis de las variables, se tuvo en cuenta la edad en el momento en que se realizaron los paraclínicos, y se hizo la comparación con las tablas de referencia según edad.

3.5 Consideraciones éticas y consentimiento informado

No se realizó ningún tipo de intervención en los pacientes.

Se hizo la revisión y manejo de las historias clínicas de acuerdo a la resolución número 1995 de 1999.

No se requiere consentimiento informado.

El protocolo fue aprobado por el comité de ética del Hospital de la Misericordia.

4. Resultados

Se revisaron 2141 historias clínicas desde enero de 2014 hasta diciembre de 2017. De las cuales se encontraron 155 que cumplían los criterios de inclusión. De los 155 pacientes, 59 (38.1%) fueron del sexo masculino y 96 (61.9%) del sexo femenino. (Ver Tabla 4)

La edad mínima al momento del diagnóstico fue de un mes y la edad máxima fue de 180 meses, mediana de 28 meses, con rango intercuartilico (RIC) de 50. (Ver tabla 4)

Lo resultados muestran que 30 (19.4%) de los 155 pacientes tenían diagnóstico de asma; 27 (17.4%) pacientes, de sibilancias recurrentes con IPA positivo; y solo 6 (3,9%) tenían antecedentes familiares en primer grado de inmunodeficiencia primaria (IDP) e igual número en familiares de segundo grado. (Ver tabla 4)

Tabla 4. Características de 155 pacientes con IDP en un Hospital de Cuarto nivel de la Ciudad de Bogotá

Sexo	n (%)	
Masculino	59 (38.1%)	
Femenino	96 (61.9%)	
	n (%)	
Asma	30 (19.4%)	
SR con IPA+	27 (17.4%)	
	Mediana	RIC
Edad al Diagnóstico (m)	28	50
	Mediana	RIC
Hospitalizaciones		
Causa respiratoria(n)	2	3
Por Neumonía(n)	1	2

Según el subtipo de inmunodeficiencia primaria en orden frecuencia fueron: deficiencias predominante de anticuerpos en 73 pacientes (47.2%), inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral 25 pacientes (16.1%), defectos en el número y función de las células fagocíticas en 20 pacientes (12.9%), enfermedades por desregulación inmune en 18 pacientes (11.6%), inmunodeficiencias combinadas con rasgos asociados o sindrómicos en 16 pacientes (10.3%) y deficiencias del complemento en 3 pacientes (1.9%). (Ver tabla 5)

Tabla 5. Distribución de las Inmunodeficiencias en 155 pacientes en un Hospital de Cuarto nivel de la Ciudad de Bogotá

Inmunodeficiencia	n (%)
Deficiencias predominante de anticuerpos	73 (47.2%)
Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral	25 (16.1%)
Defectos en el número y función de las células fagocíticas	20 (12.9%)
Enfermedades por desregulación inmune	18 (11.6%)
Inmunodeficiencias combinadas con rasgos asociados o sindrómicos	16 (10.3%)
Deficiencias del complemento	3 (1.9%)

Las manifestaciones respiratorias, fueron evaluadas teniendo en cuenta, las hospitalizaciones por neumonía y otras causas respiratorias. Teniendo en cuenta la anterior los resultados que se obtuvieron fueron los siguientes: en cuanto a las hospitalizaciones por causas respiratorias: una mediana de 2, con RIC de 3 y hospitalizaciones por neumonías con una mediana de 1, y RIC de 2. (Ver tabla 4). En total 109 pacientes habían presentado al menos un episodio de neumonía previo al diagnóstico. 81 de estos pacientes tuvieron ingreso a unidades de cuidado intensivo o intermedio pediátrico, es decir el 52.3% de las pacientes, la mayoría con un único ingreso y un paciente que registro hasta 25 ingresos.

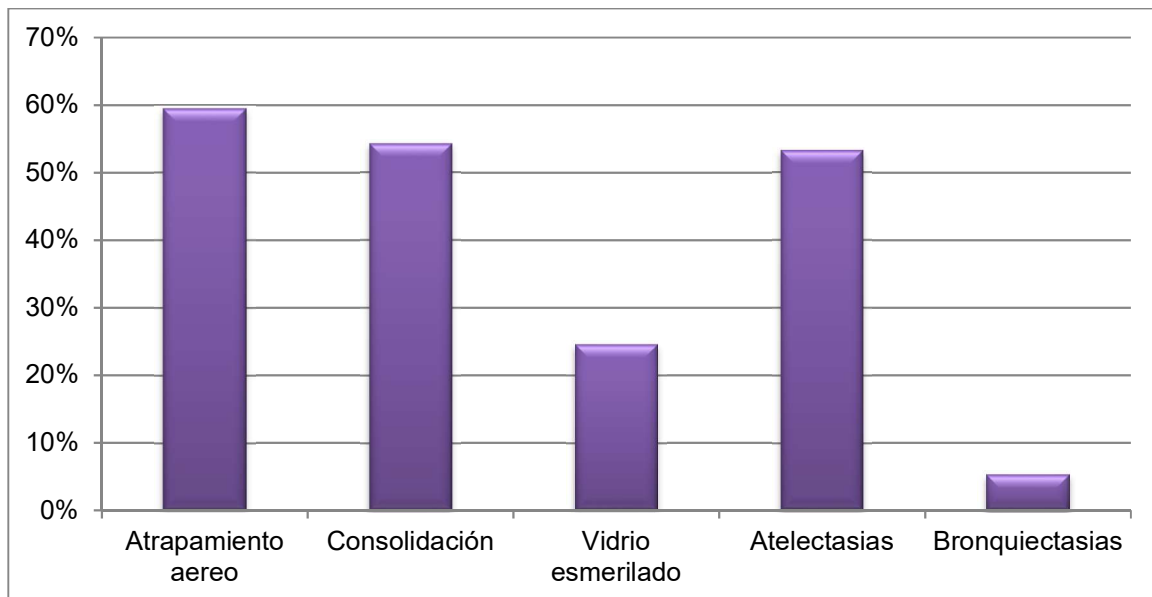
En los ingresos a hospitalización general o unidades de mayor nivel de complejidad, el 51.6% (80) de los pacientes, tuvieron requerimientos de oxígeno por sistemas de alto flujo; 30.3% (47) por sistemas de bajo flujo y el 18.1% (28) no requirieron oxígeno suplementario.

El uso crónico de oxígeno al momento del diagnóstico se encontró en 23 (14.8%) pacientes.

La severidad del compromiso respiratorio fue evaluada teniendo en cuenta los siguientes resultados: en 32 pacientes (20.6%) se encontró derrame pleural, 10 (6.5%) con absceso pulmonar, 15 (9.6%) tenían bronquiectasias y 18 (11.6%) colecciones anormales de aire (neumotórax, neumomediastino, enfisema).

Dentro de los hallazgos en la radiografía convencional del tórax se obtuvieron los siguientes resultados: Atrapamiento aéreo en el 59.4% (92) de los pacientes, consolidación en el 54.2% (84), vidrio esmerilado 24.5% (38), atelectasias 53.2% (82), bronquiectasias en el 5.2% (8). (Ver Grafica 1)

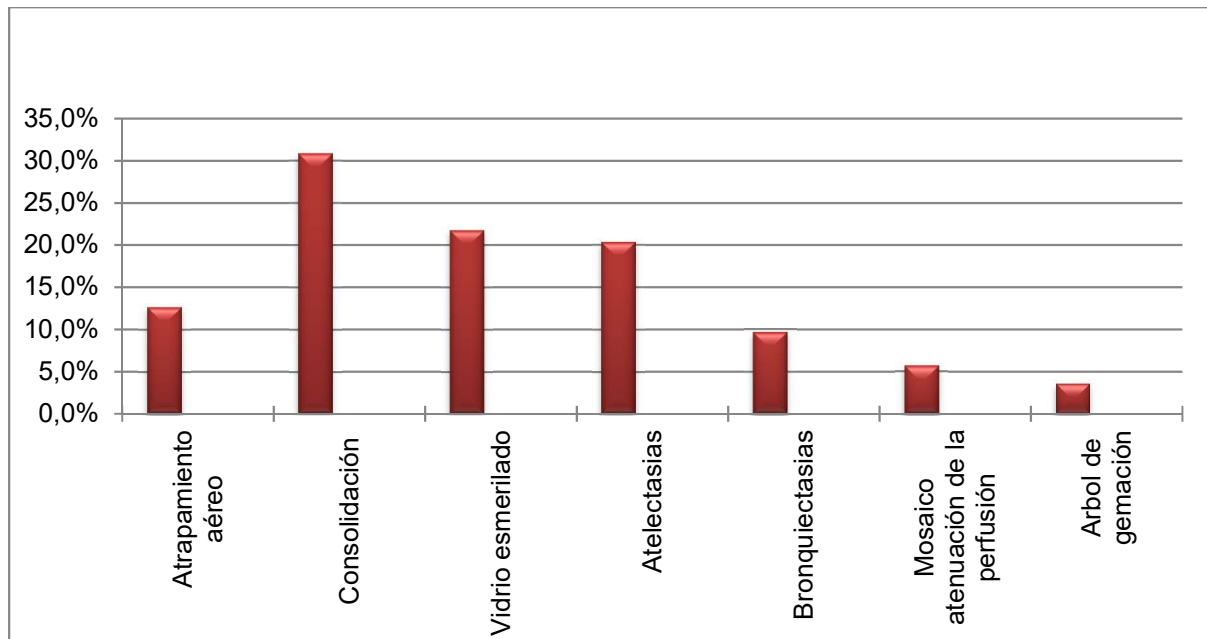
Grafica 1: Hallazgos Radiológicos



En la tomografía computada de tórax: atrapamiento aéreo en el 12.6% (18) de los pacientes, consolidación en el 30.8% (44), vidrio esmerilado 21.7% (31),

atelectasias 20.3% (29), bronquiectasias en el 9.6% (15), mosaico de atenuación de la perfusión 5.6% (8), árbol de gemación 3.5% (5). (Ver Grafica 2)

Grafica 2: Hallazgos Tomográficos



En cuanto a los resultados de inmunoglobulinas se encontraron los siguientes resultados: -. IgE: baja en 9 pacientes (6.6%), normal en 87 (63.5%), elevada en 41 (29.9%), no se encontró registro en 18 pacientes; -. IgA: baja en 48 pacientes (31.6%), normal en 102 (67.1%), elevada en 2 (1.3%), no se encontró registro en 3 pacientes; -. IgG: baja en 63 pacientes (42%), normal en 82 (54.7%), elevada en 5 (3.3%), no se encontró registro en 5 pacientes; -. IgM: baja en 25 pacientes (16.4%), normal en 121 (79.6%), elevada en 6 (3.9%), no se encontró registro en 5 pacientes.

El valor de los linfocitos fue obtenido, con los siguientes resultados: los linfocitos B bajos en 20% (31) de los pacientes, normales en el 80% (124). En cuanto a los linfocitos T, bajos en el 24.5% (38) y normales en el 75.5% (117); los linfocitos NK, bajos en el 7.3% (11) y normales en el 92.7% (144).

También se tuvieron en cuenta los eosinófilos, encontrándose bajos en el 26.4% (41), normales en el 63.5% (98) y elevados en el 10.1% (16).

Las pruebas de función pulmonar también hacen parte de la caracterización funcional de los pacientes. Obteniéndose espirometría en 10 pacientes, en las que se encontró: patrón normal en 7 (70%) pacientes, patrón restrictivo en 2 (20%) y uno (10%) con patrón obstructivo. De los 10, en solo uno se encontró respuesta del VEF1 post broncodilatador.

Se encontraron 8 pacientes con reporte de oscilometría de impulso, donde respecto a la R5% y R20%, resistencias elevadas de forma leve en 2 (25%) pacientes, elevadas en forma severa en 1(12.5%) y el resto con resistencias normales.

Se recolectaron las cifras de presión sistólica pulmonar (PSP), encontrando los siguientes hallazgos: una mediana de 25 con RIC de 129; se encontraron 22 pacientes con valores de PSP para HTP.

El polisomnograma se pudo obtener en 26 pacientes. 4 (15.4%) pacientes con índice apnea hipopnea normal; 5 (19.2%) pacientes con SAHOS leves; 6 (23.1%) pacientes con SAHOS moderado y 11 (42.3%) pacientes con SAHOS severo. En 14 (53.8%) pacientes la apnea del sueño era de origen central y en 12 (46.2%) pacientes era de origen obstructivo.

El test de la marcha solo lo tenían 3 pacientes; en dos fue normal y uno con rendimiento disminuido por la frecuencia cardiaca por encima de los valores máximos tolerables para el paciente.

Según las inmunodeficiencias que más predominaron, se pueden resaltar los siguientes resultados:

La deficiencia de predominio de anticuerpos, en la IDP más frecuente con 73 pacientes (47.2%), dominando el sexo femenino con 48 pacientes (65.8%) vs el sexo masculino 25 pacientes (34.2%). La mediana de edad al momento del

diagnóstico fue de 28 meses con un RIC de 41. De total de pacientes, el 21.9% (16), tenían antecedentes de asma y similar porcentaje sibilante recurrente con IPA positivo. (Ver tabla 6)

Tabla 6. Características clínicas de 155 pacientes con IDP más frecuentes encontradas en un Hospital de Cuarto nivel de la Ciudad de Bogotá

	Deficiencia de predominio de anticuerpos N= 73	ID que afectan la inmunidad humoral y celular. N= 25	Defectos en el número y función de las células fagocíticas N= 20
Sexo n (%)			
Femenino	48 (65.8%)	15 (60%)	13(65%)
Masculino	25 (34.2%).	10 (40%)	7 (35%)
Edad al diagnóstico Mediana (Rango intercuartil)	28 (41)	12 (43.5)	11 (13)
Antecedentes n (%)			
Asma	16 (21.9%)	3 (12%)	1 (5%)
Sibilantes recurrente IPA +	16 (21.9%)	5 (20%)	2 (10%)
Hospitalización (n)			
Por neumonía	57 (78%)	24 (96%)	6 (30%)
Cuidado intermedio o Intensivo	43 (59%)	22 (88%)	5 (25%)

57 pacientes de 73, habían requerido hospitalización por neumonía, con una mediana de 1 y RIC de 2, con un máximo de 20 hospitalizaciones por paciente. 43 pacientes requiriendo manejo en unidad de cuidado intermedio o intensivo, con una mínima de 1 ingreso y máximo 8 ingresos en un mismo paciente. (Ver tabla 6). 38 pacientes con requerimientos de oxígeno por sistema de alto flujo. Presentándose complicaciones como derrame pleural en el 27.4% (20), absceso

pulmonar en el 8.2% (6), bronquiectasias en el 13.7% (10), y colecciones anormales de aire en el 13.7% (10). (Ver tabla 7). En cuanto a las bronquiectasias en 6 pacientes se encontró el hallazgo a nivel de la radiología de tórax convencional y en todos los pacientes en la tomografía de tórax.

Tabla 7. Complicaciones pulmonares de 155 pacientes con IDP más frecuentes encontradas en un Hospital de Cuarto nivel de la Ciudad de Bogotá

	Deficiencia de predominio de anticuerpos N= 73	ID que afectan la inmunidad humoral y celular. N= 25	Defectos en el número y función de las células fagocíticas. N= 20
Bronquiectasias n (%)	10 (13.7%)	2 (8%)	1 (5%)
Derrame pleural n (%)	20 (27.4%)	6 (24%)	3 (15%)
Absceso pulmonar n (%)	6 (8.2%)	2 (8%)	2 (10%)
Colecciones anormales de aire n (%)	10 (13.7%)	6 (24%)	1 (5%)

La inmunoglobulina que más se encontró baja fue la IgG en el 62%, seguida de la IgA con el 42,5% y la IgM en solo el 15%. La IgE se encontró elevada en el 28.4%.

Se pudo obtener el PSG en 14 pacientes, de los cuales, 6 tenían Sahos severo, 3 sahos moderado, 2 sahos leve y 3 normales.

15 pacientes tenían HTP. La espirometría se realizó en solo 4 pacientes. 3 fueron normales, una con patrón restrictivo; la oscilometría se realizó a 7 pacientes: 4 fueron normales, 3 con resistencias pulmonares elevadas.

El segundo grupo de inmunodeficiencias en frecuencia, fueron las ID que afectan la inmunidad humoral y celular. En esta se encontraron 25 pacientes (16.1%). De los cuales 10 (40%) de sexo masculino y 15 (60%) de sexo femenino. La mediana

de edad fue de 12 con RIC de 43.5. El 12% (3) tenían antecedentes de asma y el 20% (5) antecedentes de sibilante recurrente con IPA positivo. (Ver tabla 6)

24 pacientes de 25, habían requerido hospitalización por neumonía, con una mediana de 2 y RIC de 2. Con un máximo de 14 hospitalizaciones por paciente. 22 pacientes requiriendo manejo en unidad de cuidado intermedio o intensivo, con una mínima de 1 ingreso y máximo 4 ingresos en un mismo paciente. (Ver tabla 6). 21 pacientes con requerimientos de oxígeno por sistema de alto flujo. Presentándose complicaciones como derrame pleural en el 24% (6), absceso pulmonar en el 8% (2), bronquiectasias en el 8% (2), y colecciones anormales de aire en el 24% (6). (Ver tabla 7). En cuanto a las bronquiectasias el hallazgo se encontró por medio de la tomografía de tórax.

De igual forma que en el grupo anterior, la inmunoglobulina que más se encontró baja fue la IgG en el 56%, seguida de la IgA con el 44% y la IgM en el 36%. La IgE se encontró elevada en el 15%. Los linfocitos B se encontraron bajos en 13 pacientes; los linfocitos T bajos en 20 pacientes. Tanto los linfocitos B y T bajos en 9 pacientes. Los linfocitos NK bajos en 5 pacientes. Se encontró un solo paciente con los linfocitos B, T y NK bajos al mismo tiempo. 8 pacientes con HTP. No se encontraron registros de espirometrías ni oscilometrías en este subgrupo de inmunodeficiencias.

El tercer grupo de inmunodeficiencia más frecuente fue el de defectos en el número y función de las células fagocíticas en 20 pacientes (12.9%) al igual que en las anteriores se encontró un predominio del sexo femenino con 13 pacientes (65%) y del sexo masculino 7 pacientes (35%). La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 11 meses con un RIC de 13. De total de pacientes, el 5% (1), tenían antecedentes de asma y el 10% (2) de sibilante recurrente con IPA positivo. (Ver tabla 6)

6 pacientes de los 20, habían requerido hospitalización por neumonía, con una mediana de 1 y RIC de 2, con un máximo de 6 hospitalizaciones por paciente. 5

pacientes requiriendo manejo en unidad de cuidado intermedio o intensivo, con una mínima de 1 ingreso y máximo 3 ingresos en un mismo paciente. (Ver tabla 6). 5 pacientes con requerimientos de oxígeno por sistema de alto flujo. Presentándose complicaciones como derrame pleural en el 15% (3), absceso pulmonar en el 10% (2), bronquiectasias en el 5% (1), y colecciones anormales de aire en el 5% (1). (Ver tabla 7). En cuanto a las bronquiectasias el hallazgo se logró con la identificación en la tomografía de tórax.

Las inmunoglobulinas G, A y M, se encontraron normales en el 94.7% de los pacientes, la IgE solo elevada en el 10.2% (2) de los pacientes.

Se pudo obtener el PSG en 2 pacientes, de los cuales, 1 paciente tenía SAHOS moderado y otro SAHOS severo. Ningún paciente tuvo HTP. No se encontraron registros de espirometrías ni oscilometrías en este subgrupo de inmunodeficiencias.

Como parte de los objetivos del estudio, en la tabla 8, se relacionan algunos de los aspectos obtenidos con respecto a la severidad del compromiso respiratorio con respecto a las 155 pacientes.

Tabla 8. Severidad del compromiso respiratorio

Variable medida	N (%)
Hipoxemia crónica manejada con oxígeno suplementario	23 (14.8)
Daño pulmonar irreversible por Bronquiectasias	15 (9.6)
Secuelas por colecciones anormales de aire	18 (11.6)
Alteración función pulmonar	2 de 10 pacientes con espirometria patrón restrictivo 1 de 10 pacientes con espirometria patrón obstructivo 3 de 8 pacientes con oscilometría de impulso alteración de las resistencias pulmonares
Hipertensión pulmonar	22 (14.1%)

5. Discusión

Las inmunodeficiencias primarias causan un incremento de la susceptibilidad a las infecciones. Y de estas las principales manifestaciones se dan a nivel del sistema respiratorio. Los principales hallazgos muestran que el sexo femenino fue el más predominante. Estos hallazgos fueron similares en el estudio de González-Uribe V y col ⁽¹⁵⁾, de un total de 48 pacientes con IDP, 31 fueron del sexo femenino, así también en un estudio de Boloorsaz MR, et al ⁽¹⁶⁾, se evaluaron 25 pacientes con IDP, en las que el 60% eran de sexo femenino.

La mediana de edad al momento del diagnóstico de IDP fue de 28 meses en general, al realizar el análisis para los grupos de inmunodeficiencias más frecuentes encontradas, tenemos que para el grupo de deficiencias predominante de anticuerpos la mediana fue de 28 meses, que es mucho menor a las reportada por J. Membrila-Mondragón, et al ⁽¹⁰⁾, para ellos la mediana en este subgrupo fue de 5 años. En cuanto a las Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral obtuvimos mediana de 12 meses similar a la encontrada en este mismo estudio pero mucho más baja a las encontrada en el estudio realizado por Abolhassani et al ⁽¹⁷⁾, en el que la mediana de edad fue de 3.6 años; para el grupo de defectos en el número y función de las células fagocíticas la mediana obtenida fue de 11 meses, mientras que en el estudio de J. Membrila-Mondragón, et al ⁽¹⁰⁾, la mediana obtenida fue de 3 años. Con esto se concluye que en esta institución se está disminuyendo el tiempo del diagnóstico, ya que es centro de referencia y debido al trabajo interdisciplinar que existe en la institución; y con esto se logra un

inicio más rápido del tratamiento y por tanto impactar en la morbilidad y secuelas respiratorias.

Los tres grupos de inmunodeficiencias en orden de mayor a menor frecuencia fueron: deficiencias predominantes de anticuerpos, inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral y defectos en el número y función de las células fagocíticas. Como ya es conocido por muchas revisiones bibliográficas incluidas y en los estudios revisados, el grupo de IDP conformada por deficiencias predominante de anticuerpos, es la más frecuente y en esta revisión no fue la excepción, con cerca de un 50% de los pacientes incluidos, y con datos que son similares al estudio de González-Uribe V y col ⁽¹⁵⁾ y el de J. Membrilla-Mondragón, et al ⁽¹⁰⁾, dos estudios mexicanos, que comparten rasgos demográficos parecidos a la de la población colombiana.

Un aspecto de caracterización fue revisar los antecedentes de asma o sibilante recurrente. Por ser una revisión retrospectiva, se podría subestimar la verdadera incidencia y prevalencia de sibilancias en este grupo poblacional y este es un dato que requiere búsqueda dirigida. Contrario a lo observado, en un estudio de hiperreactividad bronquial en paciente con inmunodeficiencia de anticuerpos de C. Özcan et al ⁽¹⁸⁾ en el que 2/3 de los pacientes eran sibilantes y un tercio tenían diagnóstico médico de asma.

La manifestación clínica más frecuente de los pacientes fue la neumonía, pero en esta revisión se evaluó las hospitalizaciones por neumonía, lo que habla de la severidad de la presentación clínica, los pacientes con IDP habían presentado una hospitalización por neumonía previa al diagnóstico y sobre todo como esta descrito en varios estudios (10,15,19) donde la neumonía fue la principal manifestación de inicio y especialmente en el grupo de las inmunodeficiencias por deficiencias predominantes de anticuerpos. Esto nos llevar a concluir que en nuestra población, el tener al menos una hospitalización por neumonía, y si además los pacientes han tenido ingreso a unidades de cuidado crítico como ocurrió en la mayoría de nuestros pacientes, debe alertarnos sobre la posibilidad

de estar frente a la primera manifestación de una IDP. Otro aspecto relevante a considerar en la presencia de neumonía complicada por derrame pleural que fue la principal complicación encontrada, en los tres grupos más frecuentes (5).

Como se describió arriba el derrame pleural fue la complicación más frecuentemente encontrada. Sin embargo también tuvimos pacientes que al momento del diagnóstico ya presentaban bronquiectasias y estas estuvieron relacionadas con aquellos pacientes que tuvieron el mayor número de episodios neumonía (7).

La neumonía es la manifestación más frecuente en el grupo de IDP por deficiencia predominante de anticuerpos, el tratamiento de esta patología se realiza principalmente con la administración de Inmunoglobulina humana. Por lo tanto el diagnóstico y la instauración precoz del manejo, reducirá el número de episodios neumonías y por lo tanto también disminuirá el desarrollo de bronquiectasias no asociadas a la fibrosis quística (7).

Ante la sospecha de clínica de IDP, siendo el déficit predominante de anticuerpos y la neumonía su manifestación más frecuente, uno de los primeros exámenes de laboratorio a realizar en el abordaje, son la cuantificación de inmunoglobulinas. Que en esta revisión se encontró la IgG baja en más del 50% de los pacientes y la IgA en cerca de la mitad de los pacientes. Aunque en este estudio no se evaluaron los subtipos de IgGs (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), en casos de que la sospecha clínica se mantengan y las Inmunoglobulinas sean normales, se deben considerar la cuantificación de los subtipos de IgGs y la respuesta vacunal, con el fin de estudiar déficit específico de anticuerpos especialmente contra el neumococo uno de los principales agentes de la neumonía. Un segundo paso sería de la determinación de la citometría de flujo de linfocitos, que aunque se encuentren normales, como ocurrió en la mayoría de nuestros pacientes, no descarta la posibilidad de IDP, lo que puede estar alterado es la funcionalidad de estos.

No se puede hacer una evaluación de las pruebas de función pulmonar con la espirometría y oscilometrías debido a que no se pudo obtener una muestra considerable; esto se puede explicar porque la espirometría y la oscilometría se realiza en los pacientes mayores de 5 años y 3 años respectivamente, y la mayoría de los pacientes evaluados se encuentran por debajo de estas edades. También porque no existe la tendencia de realizar pruebas de función pulmonar en niños, como lo muestra un estudio realizado en adultos y niños por S. Jolles et al, en donde realizaron pruebas de función pulmonar en 50% de los niños vs 78% de los adultos ²⁰. Y otra razón que podría explicar esto es que nuestro sistema de salud no permite realizar un adecuado seguimiento a los pacientes debido al traslado de esto a otras Instituciones prestadoras de salud.

Sin embargo, con algunos datos obtenidos, encontramos pacientes con compromiso de la función respiratoria, dado por el aumento de las resistencias pulmonares en la oscilometría y patrones obstructivos y restrictivos en la espirometría. Un paciente que registró patrón obstructivo tenía como complicación bronquiectasias, como también esta descrito en la literatura ²¹.

6. Conclusiones y recomendaciones

6.1 Conclusiones

Las inmunodeficiencias primarias son entidades que se caracterizan por la alteración estructural y/o funcional del sistema inmune; para su abordaje diagnóstico y definir el manejo se clasifican en grupos. Se manifiestan principalmente por el aumento de la susceptibilidad a padecer infecciones, recurrentes, severas y por gérmenes inusuales.

Dentro de las infecciones, uno de los sistemas más afectados, es el sistema respiratorio, tanto de vías respiratorias altas como bajas. La neumonía constituye una de las principales manifestaciones clínicas y paraclínicas, de las inmunodeficiencias, especialmente en el grupo en el cual existe afectación predominante de los anticuerpos.

Con el aumento de la recurrencia y severidad de los episodios de neumonía, también se incrementa la posibilidad de secuelas permanentes; las bronquiectasias que generalmente se ha asociado a los pacientes con fibrosis quística, ahora debe considerarse en pacientes como manifestación o secuela de una inmunodeficiencia; trayendo consigo además el compromiso de la función pulmonar.

Por lo tanto dentro de los diagnósticos diferenciales en pacientes con infecciones recurrentes, especialmente respiratorias, hay que tener en cuenta a las inmunodeficiencias, un diagnóstico precoz e inicio temprano del tratamiento, ayudará a disminuir las secuelas e impactar en la calidad de vida de nuestros pacientes pediátricos y en los futuros adultos.

Este tipo de estudios servirá para la realización de otros estudios en el que se puedan realizar caracterizaciones más a fondo como por ejemplo, caracterización

de determinados grupos o entidades específicas de inmunodeficiencias, con el fin de generar conocimientos y aportes en pro de ayudar a los médicos y personal de salud en la identificación temprana de estos pacientes.

6.2 Recomendaciones

Este trabajo de investigación puede servir de ejemplo, para continuar realizando caracterizaciones a los pacientes con inmunodeficiencias, como ejemplo realizar la caracterización de las manifestaciones respiratorias con lista de síntomas para todas los pacientes y toma de paraclínicos en pacientes con Inmunodeficiencia común variable o Inmunodeficiencia combinada severa, no solo en el aspecto respiratorio, sino también de otros sistemas afectados como podría ser el cardiovascular, en este trabajo resaltamos que tuvimos pacientes con HTP.

A. Anexo: Carta de aprobación del Comité de ética del hospital



Bogotá, D.C., 22 de Diciembre 2017

Doctora
SONIA RESTREPO
Neumólogo Pediatra
Fundación Hospital de la Misericordia

Acta No. 001
CEI 12-17

Ref. Respuesta Evaluación Comité de Ética en Investigación

Reciba un cordial saludo.

El Comité de Ética en Investigación de la Fundación Hospital de la Misericordia certifica:

1. Se constituyó mediante acta No. 02-02-10 el 12 de febrero de 2010.
2. Evaluó la solicitud para desarrollar el estudio descriptivo titulado **CARACTERIZACIÓN DEL COMPROMISO RESPIRATORIO EN LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE CUARTO NIVEL DE LA CIUDAD DE BOGOTÁ**, considerando viable desde el punto de vista ético su realización en la fundación, motivo por el cual da su concepto de **APROBACION**.

El comité informara a las directivas institucionales cualquier desacato de los investigadores a las solicitudes del comité, cualquier suspensión o terminación de la aprobación de este comité, lesiones o daños a sujetos humanos por la participación en esta investigación o cualquier cambio o modificación a este proyecto que hay sido revisado y aprobado por este comité. El investigador principal deberá informar cualquier cambio que se proponga con este proyecto y no podrá ejecutar ningún cambio hasta no tener aprobación nuevamente del comité, a menos que esto implique minimizar o suprimir un riesgo grave que se represente para los sujetos que participan en la investigación y debe avisar cualquier situación que considere implica un riesgo para los sujetos o la comunidad en la cual se lleva a cabo la investigación, informar cualquier evento adverso que se presente. Y al final, debe entregar un informe final de cierre del estudio firmado por el investigador principal. Por otro lado, el comité recuerda que los datos extraídos del Hospital para el desarrollo de este estudio, son exclusivo del personal de la institución y no puede ser empleados ahora ni a futuro, en otro tipo de investigación sin previa autorización.

Cordialmente,

Dr. FERNANDO SÁRMIENTO
Presidente Comité de Ética en Investigación (*Ad hoc*)

Bibliografía

1. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* (2018) 38:96–128. Doi.org/10.1007/s10875-017-0464-9
2. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* (2018) 38:129–143. Doi.org/10.1007/s10875-017-0465-8
3. , McCusker et al. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018, 14(Suppl 2):61. Doi.org/10.1186/s13223-018-0290-5
4. Dosanjh A. Chronic pediatric pulmonary disease and primary humoral antibody based immune disease. *Respiratory Medicine* (2011) 105, 511 – 514.
5. Boloursaz MR, et al. Chest CT Manifestations in Children with CVID: A 10-Year Report. *Tanaffos* 2012; 11(4): 56-59
6. Bhatt J.M, et al. ERS statement on the multidisciplinary respiratory management of ataxia telangiectasia. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 565–581
7. Van Zeggeren L, et al. High-resolution computed tomography and pulmonary function in children with common variable immunodeficiency. *Eur Respir J* 2011; 38: 1437–1443
8. Verma Nisha, et al. Lung disease in primary antibody deficiency. *Lancet Respir Med* 2015
9. Buckley R. Pulmonary complications of primary immunodeficiencies. *Paediatric respiratory reviews* (2004) 5(Suppl A), S225–S233

10. Mondragón JM, et al. Complicaciones pulmonares en pacientes pediátricos con inmunodeficiencias primarias. *Gac Med Mex.* 2015;151:157-63.
11. Jesenak M, et al. Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children. *Frontier in pediatrics* 2014: 2:77.
12. Pandit C, et al Respiratory manifestations and management in children with Common Variable Immunodeficiency. *Paediatric Respiratory Reviews* 19 (2016) 56–61.
13. Yazdani R, et al. Infectious and Noninfectious Pulmonary. Complications in Patients With Primary. Immunodeficiency Disorders, *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017; Vol. 27(4): 231-224. Doi: 10.18176/jiaci.0166
14. Schussler et al. Lung Disease in Primary Antibody Deficiencies. *J allergy clin immunol pract.* November/december 2016. Doi.org/10.1016/j.jaip.2016.08.005
15. González-Uribe V y col. Alteraciones radiográficas en niños con inmunodeficiencia primaria. *Revista Alergia México.* 2015;62:211-218.
16. Boloorsaz MR, et al. Chest CT Manifestations in Children with CVID. *Tanaffos* 2012; 11(4): 56-59
17. Abolhassani et al. Clinical, immunologic, and genetic spectrum of 696 patients with combined immunodeficiency *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1450-8.
18. C. Özcan et al. Bronchial hyperreactivity in antibody deficiencies. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43(1):57---61
19. H.-Y. Chan et al. Clinical characteristics and outcomes of primary antibody deficiency: A 20-year follow-up study. *Journal of the Formosan Medical Association* (2014) 113, 340e348.
20. S. Jolles et al.. Screening protocols to monitor respiratory status in primary immunodeficiency disease: findings from a European survey and

- subclinical infection working group. *Clinical and Experimental Immunology*, 190: 226–234 (2017). doi:10.1111/cei.13012
21. Baumann et al. The Lung in Primary immunodeficiencies: New Concepts in infection and inflammation. *Front. Immunol.* 9:1837. 2018. doi: 10.3389/fimmu.2018.01837