



PROTOCOLO MÉDICO

Manejo clínico y diagnóstico para pacientes con enfermedades de inmunodeficiencia primaria por déficit de producción de anticuerpos.

Clinical management and diagnosis for patients with primary immunodeficiency diseases due to deficiency of antibody production.

Ronny Alejandro De la Torre Cevallos¹.

FICHA CATALOGRÁFICA

Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Manejo clínico y diagnóstico para pacientes con enfermedades de inmunodeficiencia primaria por déficit de producción de anticuerpos. Protocolo Médico. Código SCG-IL-FL-001. Versión 1. Quito. Unidad Técnica de Alergología-Inmunología HECAM.

CAMBios. 2022, v.21 (1): e767

¹Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Unidad Técnica de Alergología-Inmunología. Quito - Ecuador.
<https://orcid.org/0000-0002-2280-1154>

Correspondencia HCAM:

Avenida 18 de septiembre S/N y Ayacucho
Teléfono: (593) 26449900
Quito-Ecuador
Código postal: 170402

Correspondencia autor:

Dr. Ronny Alejandro De la Torre Cevallos
Granda Centeno OE4-300 y Mariano Andrade, Edificio Scavolini Piso 8 Apartamento 803A
Quito-Ecuador
Teléfono: ((593) 984997596
Quito-Ecuador
Código postal: 170104
Teléfono: (593) 998017016

Copyright: ©HECAM

CAMBios

<https://revistahcam.iess.gob.ec/index.php/cambios/issue/archive>

e-ISSN: 2661-6947

Periodicidad: continua

Vol. 21 (1) Ene-Jun 2022

revista.hcam@iess.gob.ec

DOI: <https://doi.org/10.36015/cambios.v21.n1.2022.767>



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial

AUTORIDADES

Recibido: 2022-02-21 Aprobado: 2022-06-08 Publicado: 2022-06-30

Dr. Daniel Augusto Rodríguez Villalba, Gerente General HECAM.

Dr. Mauricio Rodrigo Gaibor Vasconez, Director Técnico HECAM.

EQUIPO DE REDACCIÓN Y AUTORES

Dr. Ronny Alejandro De la Torre Cevallos, Jefe de la Unidad Técnica de Alergología-Inmunología HECAM

EQUIPO DE REVISIÓN Y VALIDACIÓN

Dra. Natalia Milliet Lozano Galarza, Coordinadora General de Control de Calidad HECAM.

Dr. Eduardo Mauricio Espinel Lalama, Coordinador General de Investigación HECAM.

Dr. José Alexandro Guanotasig Villamarín, Coordinador General de Docencia HECAM.

Dr. Mauricio Rodrigo Heredia Fuenmayor, Coordinador de Hospitalización y Ambulatorio HECAM.

Dr. Oswaldo Patricio Freire Murgueytio, Jefe del Área Clínica HECAM.

Dra. Verónica Judith Corredores Ledesma, Médico de la Coordinación General de Control de Calidad HECAM.

EDICIÓN GENERAL

Unidad Técnica de Alergología-Inmunología.

Este protocolo, establece los parámetros de sospecha temprana de inmunodeficiencias primarias por déficit de anticuerpos y evaluación inicial, previo a la derivación del paciente para la valoración por inmunología para su diagnóstico definitivo y tratamiento.

GENERAL EDITION

Allergy-Immunology Technical Unit.

This protocol establishes the parameters of early suspicion of primary immunodeficiencies due to antibody deficiency and initial evaluation, prior to the referral of the patient for evaluation by immunology for definitive diagnosis and treatment.

CONTENIDO

1. Introducción
2. Objetivos
3. Alcance
4. Marco Teórico
5. Involucrados
6. Actividades
7. Anexos
8. Control de Cambios

1. INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo de más de 400 enfermedades, en las cuales el sistema inmune pierde sus funciones de reconocimiento de patógenos o funciona de forma inapropiada. Algunas de ellas son relativamente comunes; mientras otras son raras. Estas enfermedades son en ocasiones de por vida, debilitantes y costosas^{1,2}.

Sin embargo, muchos progresos se han hecho desde su descripción original en el año de 1952. Se han dado grandes pasos en cuanto a su entendimiento de las Inmunodeficiencias Primarias a nivel genético, de sus características, y tratamiento. Algunos tipos afectan un único tipo de célula; otros afectan más de un componente del sistema inmune^{2,3}.

Tomando en cuenta que la aproximación es entre 1-2% de la población, a nivel país se puede decir que un aproximado entre 170 000 a 340 000 pacientes en el país no cuentan con un diagnóstico y muchos mueren por falta de este. El número de afiliados al Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social hasta julio de 2021 es de 3 672,611 por lo que se considera que un estimado de 36 726 a 73 452 pacientes podrían presentar este tipo de enfermedades y requerir de atención por infecciones a repetición, enfermedad autoinmune y enfermedades linfoproliferativas, además de que sin un tratamiento específico podrían fallecer debido a infecciones graves o tener discapacidad permanente, lo que implica mayor carga para el sistema de Seguridad Social en subsidios y menores ingresos. Ecuador, cuenta con 86 pacientes diagnosticados, según la base de datos de la Sociedad Latino-Americana de Inmunodeficiencias⁴.

Algunas terapias, como la de reemplazo para inmunoglobulinas, a la que es tributaria más del 60% de estas patologías permite que la esperanza de vida y la morbilidad casi alcancen a aquellos que no presentan la enfermedad⁵⁻⁷.

Palabras clave: Anticuerpos/deficiencia; Anticuerpos/inmunología; Síndromes de Inmunodeficiencia; Enfermedades de Inmunodeficiencia Primaria; Células Productoras de Anticuerpos; Inmunización Pasiva.

1. INTRODUCTION

Primary immunodeficiencies are a group of more than 400 diseases, in which the immune system loses its pathogen recognition functions or functions inappropriately. Some of them are relatively common, while others are rare. These diseases are sometimes lifelong, debilitating, and costly^{1,2}.

However, much progress has been made since its original description in 1952. Great strides have been made in understanding Primary Immunodeficiencies at the genetic level, their characteristics, and treatment. Some types affect only one type of cell; others affect more than one component of the immune system^{2,3}.

Considering that the approximation is between 1 to 2% of the population, at the country level we could say that approximately between 170 000 to 340 000 patients in the country do not

have a diagnosis and many die due to lack of it. The number of social security affiliates until July 2021 is 3 672,611, so we could consider that approximately 36 726 to 73 452 patients could present this type of disease and require care for recurrent infections, autoimmune disease and lymphoproliferative diseases, in addition to the fact that without specific treatment they could die due to serious infections or have permanent disability, which implies a greater burden for the social security system in subsidies and lower income. Currently the country has 86 diagnosed patients, according to the database of the Latin American Society of Immunodeficiencies⁴.

Many of the therapies, such as immunoglobulin replacement therapy, to which more than 60% of these pathologies are dependent, allow life expectancy and morbidity to almost reach those who do not have the disease⁵⁻⁷.

Keywords: Antibodies; Antibodies/immunology; Immunologic Deficiency Syndromes; Primary Immunodeficiency Diseases; Antibody-Producing Cells; Immunization, Passive.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo General

Estandarizar las pautas diagnósticas y de atención clínica para las enfermedades de inmunodeficiencia primaria por déficit de producción de anticuerpos en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (HECAM) y la Red Pública Integral de Salud (RPIS).

2.2 Objetivos Específicos

- Disminuir el tiempo de retraso en el diagnóstico de este tipo de patologías.
- Educar al personal de salud cuando se sospecha de este tipo de patologías.
- Establecer una pauta de uso racional de la terapia de reemplazo de inmunoglobulina (Ig).
- Establecer un manejo multidisciplinario y una ruta de referencia a inmunología para seguimiento y tratamiento.

3. ALCANCE

El presente documento clínico y de diagnóstico pretende ser una herramienta para la identificación temprana de posibles casos de inmunodeficiencia primaria por déficit de la producción de anticuerpos. Además, de optimizar tanto el diagnóstico y la terapia de reemplazo de Ig en pacientes con déficit de producción de anticuerpos.

El protocolo está dirigido a médicos de los diferentes niveles de atención, para la identificación y referencia a la especialidad de inmunología de posibles casos de pacientes con inmunodeficiencias primarias por déficit de producción de anticuerpos.

El manejo de este tipo de pacientes es de principio multidisciplinario, y que es el médico inmunólogo quien dirige el equipo de trabajo para su manejo integral en inmunodeficiencias primarias por déficit de producción de anticuerpos, y las compli

caciones a lo largo de las diferentes etapas de la vida del paciente, al requerir un tratamiento de por vida.

Las especialidades involucradas en el proceso de identificación temprana son:

Médicos: de atención primaria, familiares, pediatras, internistas, infectólogos y especialidades relacionadas a las manifestaciones clínicas de este tipo de patologías, como: otorrinolaringología, neumología, gastroenterología, dermatología, alergología, hematología, entre otras, del HECAM y otras Unidades de la RPIS.

4. MARCO TEÓRICO

Las inmunodeficiencias primarias se caracterizan por infecciones recurrentes. Algunas de las infecciones pueden ser persistentes y ser causadas por microorganismos inusuales, que rara vez causan problemas en personas sanas^{8,9}. Las inmunodeficiencias primarias son un grupo de más de 300 enfermedades, en general, determinadas por condiciones genéticas que deben ser identificadas o ser determinadas mediante técnicas moleculares¹⁰⁻¹². Debido a que la mayoría de éstas son condiciones de por vida, es importante realizar una detallada evaluación diagnóstica antes de iniciar terapias que suelen continuar de manera indefinida^{6,13}. Las pautas a continuación están destinadas a pro-

porcionar información práctica para el personal de salud que sospechen tener un paciente que padece inmunodeficiencia primaria. En la actualidad un único screening neonatal para estos defectos, específicamente para diagnóstico de la inmunodeficiencia severa combinada (u otros defectos que afectan gravemente el desarrollo de las células T) que actualmente no está disponible en nuestro país¹⁴⁻¹⁷. No existen exámenes de rutina, durante la infancia o la edad adulta. Por lo tanto, otras inmunodeficiencias primarias en general se detectan después de que el individuo ha experimentado infecciones recurrentes o severas que pueden o no haber causado daño permanente en los órganos del paciente. Existe una gran necesidad de una detección temprana de estos defectos^{13,18,19}.

Sospechar una inmunodeficiencia primaria si:

- Hay infecciones recurrentes o una infección inusual o persistente.
- Una enfermedad de la infancia en general leve que se transforma en una enfermedad grave (que puede incluso llegar a ser mortal).
- Los recuentos de células sanguíneas son bajos o altos²⁰.

Algunos pacientes con inmunodeficiencias presentan enfermedad autoinmune o un cáncer linforreticular. Como éstas en-

Tabla 1. Conceptos clave para la sospecha de inmunodeficiencias primarias, tomando en cuenta el sitio de infección su relación con la posible causa, y las pruebas básicas para confirmar o descartar la sospecha

| Sitio de infecciones | Causa posible | Pruebas de diagnóstico de selección |
|---|--|---|
| Tracto respiratorio superior | Deficiencia de anticuerpos o complemento | Niveles de Ig sérica, titulación de anticuerpos contra vacunas proteicas y a base de polisacáridos; isohemaglutininas; CH50. |
| Tracto respiratorio inferior | Deficiencia de anticuerpos o complemento; Deficiencia de células T; Defecto de las células fagocíticas | Niveles de Ig sérica, titulación de anticuerpos contra vacunas proteicas y a base de polisacáridos; isohemaglutininas; CH50; biometría hemática con conteo diferencial manual de neutrófilos, linfocitos y plaquetas; Ensayo de estallido respiratorio (Burst oxidativo). |
| Piel, órganos internos | Defecto de las células fagocíticas. | Biometría hemática con conteo diferencial manual de neutrófilos, linfocitos y plaquetas; Ensayo de estallido respiratorio (Burst oxidativo); Prueba de CD11 / CD18 (prueba de moléculas de adhesión). |
| Sangre o sistema nervioso central. (meninges) | Deficiencia de anticuerpos o complemento | Niveles de Ig sérica, titulación de anticuerpos contra vacunas proteicas y a base de polisacáridos; isohemaglutininas; CH50. |

Fuente. Adaptado de: **Diagnostic & Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases, Immune Deficiency Foundation²⁰**

fermedades son consideradas raras, pueden no ser incluidas en el diagnóstico diferencial y pasar desapercibidas^{21,22}. Aunque individuales son patologías de baja prevalencia, en conjunto parecen ser más frecuentes de lo que se pensaba, según ciertas estimaciones el 1% de la población mundial podría estar afectada por algún tipo de inmunodeficiencia primaria^{5,23}.

La poca información sobre estas enfermedades y las limitaciones diagnósticas del país han hecho de este tipo de patologías no prioritarias debido al aparente alto costo del diagnóstico y tratamiento^{24,25}.

El diagnóstico temprano ha demostrado ser costo/efectivo, comparando los costos de atención e impacto económico pre y post diagnóstico, así como el impacto en la calidad de vida de los pacientes^{15,26}. La estrategia de tamizaje neonatal para Inmunodeficiencia Severa Combinada (SCID) ha demostrado ser efectiva y de gran impacto en años ganados con calidad de vida²⁷⁻³¹.

5. INVOLUCRADOS

Tabla 2. Personal que participó en el protocolo médico

| Cargo | Responsabilidad / Autoridad / Funciones |
|--|---|
| Director Técnico | Autorizar y facilitar la aplicación del presente protocolo médico. |
| Jefe del área Clínica | Autorizar y facilitar la aplicación del presente protocolo médico. |
| Unidades médicas del IESS o RPIS | Reconocer mediante las 10 señales de alarma de la Jeffrey Modell Foundation los posibles casos para su diagnóstico temprano. Evaluación inicial mediante examen físico y evaluaciones de laboratorio básicas. Referencia a Inmunología si cumple los criterios descritos en el documento. |
| Jefe de la Unidad Técnica de Alergología - Inmunología | Capacitación del presente protocolo al resto de unidades del hospital. Diagnóstico definitivo en consulta externa e interconsultas. Realización de Pruebas especializadas. Terapia de reemplazo de Ig. Dirigir el equipo multidisciplinario para manejo de este tipo de patologías. |

Fuente. Unidad Técnica de Alergología-Inmunología, HECAM.

6. ACTIVIDADES

6.1 Unidades Médicas del IESS o RPIS: Reconocimiento y Evaluación

Una herramienta útil que ha dado buenos resultados en cuanto a la sospecha temprana de inmunodeficiencias primarias son las 10 señales de alarma de la Jeffrey Modell Foundation (anexo 1), si el paciente cumple con 2 o más de los siguientes criterios debe considerarse como caso sospechoso de inmunodeficiencia primaria^{32,33}:

- Cuatro o más episodios de otitis al año
- Dos o más infecciones de senos paranasales al año
- Dos meses o más de tratamiento con antibióticos con escaso efecto
- Dos o más neumonías al año
- Falla de medro
- Abscesos profundos o cutáneos recurrentes
- Aftas persistentes en la boca o infecciones micóticas de la piel
- Necesidad de recibir antibióticos intravenosos para eliminar infecciones
- Dos o más infecciones profundas incluida sepsis
- Antecedentes familiares de inmunodeficiencias primarias o muertes a temprana edad de causa infecciosa o desconocida

Una infección recurrente en un solo sitio en general, no es indicativa de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria.

Más bien sugiere una anomalía anatómica. Por otro lado, varias infecciones que afectan a varios órganos y/o sistemas pueden ser indicativas de una inmunodeficiencia subyacente. Estas infecciones y condiciones incluyen^{8,10,20}:

- Infecciones sinopulmonares recurrentes.
- Neumonía con fiebre.
- Sinusitis documentada por rayos X o tomografía computarizada (TC).
- Otitis media (aunque se observan infecciones frecuentes del oído en niños normales, una evaluación puede estar indicada para individuos dependiendo del caso). Episodios continuos de otitis después de la colocación de tubos en membrana timpánica deben ser motivo de preocupación.
- Meningitis y/o sepsis (infección del torrente sanguíneo)
- Infecciones gastrointestinales, diarrea crónica o malabsorción
- Infecciones cutáneas (piel)

Además, ciertos tipos de afecciones autoinmunes y alérgicas pueden estar asociadas con algunos tipos de inmunodeficiencia primaria, incluyendo trastornos por deficiencia de anticuerpos. Los ejemplos incluyen trastornos autoinmunes, trastornos endocrinos, afecciones reumáticas y anemia hemolítica autoinmune, neutropenia o trombocitopenia (recuento plaquetario bajo). Estos trastornos autoinmunes se observan en especial en pacientes con deficiencia de IgA e inmunodeficiencia común variable Común (CVID). Los trastornos alérgicos con elevación sérica de niveles de IgE también se pueden observar en deficiencia de IgA^{13,18}.

Es útil valorar la presencia de las 10 señales de peligro de la Jeffrey Modell Foundation (anexo 2) para poder valorar si el paciente está en riesgo de padecer Inmunodeficiencias primarias^{32,33}.

Resultados útiles del examen físico:

- Ausencia o reducción del tamaño de las amígdalas y ganglios linfáticos en Agammaglobulinemia ligada al X y autosómica recesiva, y en el síndrome de Hiper IgM ligado a X.
- Ganglios linfáticos agrandados y esplenomegalia en CVID y síndrome de Hiper IgM autosómico recesivo
- Membranas timpánicas cicatrizadas
- Rales y roncus en los pulmones, acropaquias.

Pruebas de detección de diagnóstico útiles (anexo 2)

- Biometría hemática completa con recuento diferencial de glóbulos blancos (En ciertos casos puede requerir diferencial manual).

Estas pruebas son de gran importancia clínica porque permiten al médico saber si el número de linfocitos, neutrófilos y plaquetas (y el tamaño de las plaquetas) son normales. Muchos defectos inmunes pueden ser descartados por pruebas sencillas. En el ámbito de los trastornos de inmunodeficiencia, el recuento diferencial manual de células es más confiable que un diferencial automatizado.

Niveles de Ig sérica cuantitativa (IgG, IgA, IgM e IgE)

La cuantificación de los niveles de Ig se puede realizar en el laboratorio clínico. Sin embargo, los resultados de la prueba deben ser analizados en el contexto del paciente, edad y hallazgos clínicos. Existe un problema de prueba para los niveles de IgA, que normalmente se reportan en o por encima del límite inferior de la sensibilidad de la mayoría de las pruebas disponibles comercialmente. Los ensayos de IgA no son lo suficientemente sensibles como para distinguir entre niveles de IgA muy bajos (<10) o ausentes. La hipergammaglobulinemia puede ser el resultado del virus de inmunodeficiencia humana tipo-1 (VIH-1), enfermedad granulomatosa crónica (CGD), y síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS). Resultados de todas las cuantificaciones de Ig deben ser comparadas con valores normales ajustados por edad para evaluar su significación clínica. La medición de subclases de IgG rara vez son útiles^{7,8,34}.

Medición de anticuerpos específicos para vacunas.

Estas pruebas son de importancia crucial para determinar si realmente hay un trastorno de deficiencia de anticuerpos cuando las Ig séricas no son bajas o incluso si están muy bajas. Es importante probar los anticuerpos contra antígenos proteicos y polisacáridos (es decir, toxoides de tétanos o de la difteria y polisacáridos neumocócicos). Los pacientes pueden responder a la vacuna contra el tétanos debido a la presencia de las células B de memoria de las inmunizaciones anteriores, pero no responder a los polisacáridos neumocócicos posterior a la vacuna contra 23 cepas de neumococo lo que indica una inmunodeficiencia humoral. Las isohemaglutininas (anticuerpos contra glóbulos rojos) son anticuerpos naturales anti-polisacáridos principalmente de la clase IgM; si faltan después de los 2 años, también sugiere un trastorno por deficiencia de anticuerpos (a menos que el paciente tenga sangre tipo AB).

Cuando estas pruebas de detección no son concluyentes y la sospecha clínica de una deficiencia de anticuerpos es fuerte, el paciente debe ser referido a un inmunólogo para una evaluación adicional antes del inicio de la terapia de reemplazo de Ig. Esto es en particular cierto para aquellos que han sido diagnosticados con deficiencia de subclases IgG o “deficiencia de anticuerpos contra polisacáridos”. Estos diagnósticos a menudo se basan en los resultados de mediciones de los niveles de subclases de IgG

en suero o pruebas de titulación de anticuerpos anti neumocócicos. Los resultados deben ser interpretados en el contexto de la Historia Clínica y examen físico. Es importante que todas las pruebas enumeradas en esta sección deben realizarse antes de que se inicie la terapia de reemplazo de Ig. Una vez el paciente está en terapia de Ig, es difícil realizar más pruebas inmunes humorales. Al tratar de descartar una infección particular en pacientes sospechosos o confirmados de “defectos de producción de anticuerpos” o “defectos celulares o combinados”, los resultados de pruebas de anticuerpos específicos deben ser interpretados con precaución extra, debido a que estos pacientes pueden estar infectados con un microorganismo particular a pesar de que sus pruebas de anticuerpos específicos sean negativas (resultado “falso negativo”) debido a su incapacidad para producir anticuerpos específicos.

Pruebas de microbiología “directas” (por ejemplo, cultivo, detección de antígenos o ensayos basados en ácido nucleico [PCR]) se requieren para confirmar o descartar una infección en estos pacientes. Por otra parte, los pacientes que reciben Ig (IV o SC) pueden dar positivo para anticuerpos a múltiples agentes infecciosos porque estos anticuerpos están presentes en el producto de reemplazo de Ig (resultado “falso positivo”)^{13,15}.

Gestión, expectativas, complicaciones y seguimiento a largo plazo

Tabla 3. Pruebas de anticuerpos específicos e interpretación

| Pacientes con producción de anticuerpos, defectos celulares o combinados. | Interpretación | |
|---|---------------------------------|---|
| Sin terapia de reemplazo de Ig (IV o SC) | Prueba de anticuerpos positivos | Exposición/infección a agente infeccioso confirmada |
| | Prueba de anticuerpos negativos | No se puede descartar la exposición/infección a un agente infeccioso. |
| Con terapia de reemplazo de Ig (IV o SC) | Prueba de anticuerpos positivos | No se puede confirmar la exposición/infección al agente infeccioso. (a menos que sea IgM +) |
| | Prueba de anticuerpos negativos | No se puede descartar la exposición/infección a un agente infeccioso. |

Fuente. Diagnostic & Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases, Immune Deficiency Foundation²⁰.

Tabla 4. Defectos innatos del Sistema inmune que cursan con déficit o ausencia de producción de anticuerpos con su CIE-10

| Enfermedad | Nombre común | Descriptor CIE-10 | Código CIE-10 |
|--|---|---|---------------|
| Agammaglobulinemia ligada al X (Bruton) | Agammaglobulinemia, XLA | Hipogammaglobulinemia hereditaria | D80.0 |
| Inmunodeficiencia común variable (CVID) | Inicio tardío hipo o Agammaglobulinemia, CVID | Otras inmunodeficiencias comunes variables | D83.8 |
| | | Inmunodeficiencia común variable, no especificada | D83.9 |
| Síndrome de Híper IgM ligado al X o autosómico | Híper IgM | Inmunodeficiencia con aumento IgM | D80.5 |
| Deficiencia selectiva de IgA | Deficiencia de IgA | Deficiencia selectiva de Ig A | D80.2 |

Fuente. Diagnostic & Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases, Immune Deficiency Foundation²⁰. Referencia a Inmunología mediante hoja 053 para unidades médicas fuera de HECAM.

Con las excepciones de deficiencia selectiva de IgA y hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, los pacientes identificados con un trastorno por deficiencia de anticuerpos se tratan a intervalos regulares durante toda la vida con terapia de reemplazo de Ig, ya sea por vía intravenosa (IV) o subcutáneamente (SC)³⁵⁻³⁷. Los productos de Ig para la terapia de reemplazo están compuestos por un amplio espectro de anticuerpos IgG purificados provenientes de donaciones de plasma de aproximadamente 10 000 a 60 000 donantes normales por lote. La vida media de estos anticuerpos IgG es de ¹⁹⁻²³ días o más en pacientes inmunodeficientes y las cantidades de las otras clases de Ig (IgA, IgM) son muy bajas, por lo que no contribuyen a aumentar el nivel de estas proteínas sanguíneas en el paciente. Los intervalos entre las dosis de Ig son en general de 2-4 semanas para la vía de administración intravenosa (IVIg) y más frecuentes de 1-14 días para la vía subcutánea (SCIg), aunque ahora existe un producto de Ig que puede administrarse por vía subcutánea cada 3 a 4 semanas Ig subcutánea de administración facilitada (fSCIg). Un inmunólogo debe participar en la determinación de la dosis adecuada y el intervalo para la terapia con Ig en cada paciente. Las dosis totales mensuales están en el rango de 400 a 600 mg/kg de peso corporal. Se deben evaluar los niveles de IgG en sangre (antes de la dosis) durante las primeras dosis y al menos una vez al año posterior, para determinar si ha habido algún cambio en el metabolismo y los niveles de IgG en sangre de un individuo específico. Los pacientes en terapia de reemplazo de SCIg domiciliaria pueden necesitar comprobación de los niveles séricos de IgG más a menudo para detectar el cumplimiento de la terapia. Los ajustes de la dosis de Ig son necesarios durante la infancia en relación con el crecimiento normal y también durante el embarazo, en especial durante el tercer trimestre. Para pacientes que comienzan con niveles muy bajos de IgG, el nivel mínimo debe estar al menos en o por encima del rango inferior de lo normal para niveles de IgG ajustados por edad^{38,39}. Esto puede variar dependiendo del juicio de un inmunólogo en cuanto a la condición clínica del paciente. Por ejemplo, en un estudio, cuando los niveles mínimos de IgG en pacientes adultos con agammaglobulinemia se mantuvieron por encima de 800 mg/dl, las infecciones bacterianas graves, infecciones enterovirales y meningitis disminuyeron su incidencia. Niveles más altos (> 800 mg/dl) también pueden tener el potencial de mejorar las consecuencias negativas de estas enfermedades sobre el pulmón. La terapia de reemplazo de SCIg ha demostrado tener un mejor perfil de eficacia, seguridad, conveniencia y coste, por lo que es la terapia recomendada a largo plazo, dando una mejor calidad de vida e independencia al paciente^{7,36,37,40,41}. Es importante reconocer que, para todas las deficiencias de anticuerpos confirmadas, el reemplazo de Ig es requerido de por vida. El reemplazo de Ig es una terapia preventiva, por lo tanto, cuando un paciente desarrolla una infección, debe ser tratado de manera agresiva con el antibiótico terapia adecuada. Es importante reconocer que solo la terapia con Ig reemplaza la IgG circulante y no reemplaza las Ig en las secreciones externas del paciente, por lo tanto, las infecciones que involucran las superficies mucosas pueden seguir siendo problemáticas. En particular, los pacientes con deficiencias de anticuerpos que reciben reemplazo de Ig todavía pueden desarrollar sinusitis bacteriana recurrente y/o crónica, infección pulmonar y/o enfer-

medad gastrointestinal^{7,39,42}. En estas circunstancias, el uso de la terapia antibiótica más prolongada o profiláctica está menudo indicado. Además, en el contexto de estas complicaciones, es mejor monitorear de manera activa el estado de la sinusitis, evaluar y controlar la enfermedad pulmonar a través de espirometría y/o imágenes del tórax, (conscientes de los problemas de exposición a la radiación) y evaluar la diarrea crónica o malabsorción con estudios microbiológicos adecuados. Las familias deben esperar que un reemplazo efectivo de Ig, la terapia resultará en una mejor asistencia escolar y/o laboral en sus familiares afectados. También se debe realizar espirometría (pruebas de función pulmonar) de manera anual o en intervalos de 6 meses si la enfermedad parece estar progresando. Pruebas completas de la función pulmonar como la medición de la capacidad de difusión también debe hacerse al año en pacientes con CVID que tienen enfermedad pulmonar intersticial y/o granulomatosa. Los análisis de sangre, de función renal y hepática deben ser realizados antes de comenzar la terapia con Ig y antibióticos profilácticos y al menos una vez al año a partir de entonces. Ante cualquier hallazgo neurológico o de desarrollo anormal, una punción lumbar para el examen de líquido cefalorraquídeo puede ser útil para detectar una meningoencefalitis debida a enterovirus, en especial en pacientes con Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (Bruton). La evaluación del desarrollo de estos niños también se debe obtener al año o en intervalos de 6 meses si la enfermedad parece estar progresando. Desde un punto de vista pronóstico, los pacientes con deficiencias de anticuerpos que tienen las células B por citometría de flujo (por ejemplo, pueden tener CVID) también están en riesgo de complicaciones de enfermedades autoinmunes. Lesiones granulomatosas en la piel, hígado, bazo y pulmones en los pacientes con CVID pueden ser diagnosticados erróneamente como sarcoidosis. Las complicaciones granulomatosas también tienen un peor pronóstico general. Los pacientes con CVID, agammaglobulinemia ligada a X (Bruton) o Hyper IgM ligado a X puede presentar diarrea crónica y tiene malabsorción debida a la infección por parásitos, por ejemplo, Giardia lamblia o Cryptosporidium, o por crecimiento excesivo en el intestino delgado con ciertos tipos de bacterias. C. difficile causa una infección de colon con diarrea y puede ocurrir en individuos hospitalizados o aquellos con tratamientos antibióticos de amplio espectro^{18,34,43}.

Terapia de Ig cuando el diagnóstico es incierto

Cuando hay incertidumbre sobre el diagnóstico, y el reemplazo de Ig ya se ha iniciado, es útil reevaluar la necesidad del tratamiento de Ig. Esto en particular es cierto si el suero del paciente existe IgA, IgM e IgE, que no están presentes en cantidades significativas en las preparaciones de Ig. Si estas clases de Ig están presentes en el suero del paciente, significa que el paciente los está produciendo. Sin embargo, el nivel de IgG en suero y los títulos de anticuerpos contra vacunas podrían ser de la terapia con Ig. Para seguir evaluando si el paciente puede producir anticuerpos IgG con normalidad, el paciente puede ser desafiado con un neoantígeno (por ejemplo, una vacuna que no se administra de forma rutinaria, como la bacteriófaga phi X174) para el que no hay un anticuerpo específico en las preparaciones de Ig. Mientras las inmunizaciones de bacteriófagos son útiles

porque no es necesario interrumpir el reemplazo de Ig cuando se administran, las vacunas y las pruebas solo están disponibles en pocas instituciones de investigación, bajo una aplicación IND (investigational new drug de la FDA). Una alternativa es, sólo bajo la supervisión de un inmunólogo, el tratamiento con Ig puede interrumpirse cuando los riesgos de infección son menores. Después de tres meses de abandono del tratamiento el paciente puede ser re-inmunizado con vacunas estándar muertas y los títulos de anticuerpos para estas vacunas probadas dos o tres semanas después. Si las Ig séricas del paciente y títulos de anticuerpos para bacteriófago phiX174 y/o antígenos de la vacuna se encuentran en el rango normal, entonces el reemplazo de Ig no es necesario. Las pruebas cutáneas para alergias también son útiles; individuos que tienen pruebas cutáneas positivas de alergia están produciendo anticuerpos IgE contra los alérgenos y no es probable que necesiten reemplazo de Ig^{34,36}.

Monitoreo de la terapia con Ig en pacientes con deficiencia de anticuerpos.

Frecuencia de pruebas para niveles mínimos.

- Monitoree los niveles de IgG al menos una vez al año (más a menudo si el paciente está teniendo infecciones) justo antes de la siguiente infusión. Tomar en cuenta que la infección del tracto gastrointestinal con *Giardia lamblia* u otras causas de enfermedad intestinal (p. Ej, enfermedad intestinal inflamatoria) puede causar pérdida de IgG y llegar a tener niveles de IgG inesperados y bajos, lo que podría estar acompañado por una disminución de los niveles de albúmina sérica. En general, una vez que la dosis óptima de Ig se ha establecido en un paciente, el seguimiento mensual de los niveles de IgG no está indicado a menos que haya pérdida de proteínas a través del intestino o tracto urinario.
- Seguimiento a largo plazo de pacientes en terapia con Ig.
- Evaluaciones de hepatitis A, B y C por PCR (Reacción en cadena de la polimerasa) están indicadas como screening. La prueba de PCR anual para la hepatitis C es el estándar en países de la Unión Europea.

Monitoreo de eventos adversos en terapia con Ig

- Cada 6-12 meses pruebas de creatinina y función hepática son útiles.

Otras pruebas de screening

Las pruebas para detección temprana del cáncer están indicadas de forma periódica, como lo es para personas con sistemas inmunes intactos. Algunos subgrupos de pacientes con inmunodeficiencia primaria, como los pacientes con CVID, en particular aquellos con linfadenopatía crónica pueden requerir estudios basales de función pulmonar completa, CT, MRI y / o PET scan y otros análisis de screening más extensos. La evaluación del linfoma es igual que para los que no tienen hipogammaglobulinemia. Las pruebas diagnósticas útiles de detección de malignidad incluyen la determinación de ácido úrico, LDH (deshidrogenasa láctica) y ESR (eritrocitos velocidad de sedimentación). Las pruebas de infección por VIH deben incluir un Prueba de PCR a base de ácido nucleico ya que estos pacientes no tienen la posibilidad de una respuesta mediada por anticuerpos⁴⁴⁻⁴⁶.

Vacunaciones

Los pacientes que reciben infusiones regulares de Ig poseen de forma pasiva anticuerpos transferidos contra agentes que son administrados en vacunas por lo general. Por lo tanto, mientras un paciente recibe Ig, no hay necesidad de inmunizaciones. Algunos inmunólogos recomiendan la vacunación contra la influenza, pero es poco probable que el paciente responda a ella con producción de anticuerpos. Sin embargo, todos los contactos domésticos deben recibir inmunizaciones regulares con vacunas muertas, en particular inmunizaciones anuales contra la influenza y neumococo. En pacientes con déficit severo de la producción de anticuerpos (agammaglobulinemia ligada al X, CVID) no se debe administrar vacunas: anti-polio oral, fiebre amarilla, influenza viva atenuada o contra la fiebre tifoidea, pero los miembros de la familia y otros contactos cercanos, (con la excepción de la vacuna oral contra la polio) pueden recibir las vacunas estándar porque la transmisión a un paciente inmunodeficiente es improbable. Hay pocos datos sobre los efectos nocivos de BCG y la vacuna contra el rotavirus, pero se debe tener extrema precaución, ya que el nivel de inmunidad de células T en CVID es variable. La recomendación general es evitar las vacunas vivas en pacientes con inmunodeficiencias primarias, pero hay excepciones y los pacientes deben consultar a su inmunólogo clínico para discutir los riesgos y beneficios^{43,47}.

Aspectos prácticos de la asesoría genética.

Las bases genéticas de muchos de los defectos de la producción de anticuerpos son actualmente desconocidos. Esto es cierto para la mayoría pacientes con inmunodeficiencia Variable Común (CVID) y Deficiencia selectiva de IgA donde el defecto molecular subyacente ha sido identificado en menos del 10% de los pacientes. Por esta razón, el asesoramiento genético puede ser complicado en familias afectadas por estos trastornos. Los patrones de herencia y los riesgos de recurrencia para los miembros de la familia son difíciles de predecir sin un diagnóstico molecular, pero una historia familiar precisa puede ser útil en este aspecto. Cabe señalar, que estos trastornos también pueden ocurrir esporádicamente y la historia familiar en esos casos sería negativa. A pesar de que el patrón de herencia para algunos trastornos no se entienda claramente, la investigación ha demostrado que los miembros de la familia de pacientes con CVID y deficiencia selectiva de IgA también tienen un mayor riesgo de deficiencias de anticuerpos y trastornos autoinmunes. También es importante tener en cuenta que, cuando el defecto genético no se ha identificado para un trastorno específico, el diagnóstico prenatal no es una opción. Existen algunos desórdenes de producción de anticuerpos cuyos defectos genéticos son conocidos, estos incluyen pacientes con células B ausentes con agammaglobulinemia y la mayoría de los casos del síndrome de hiper IgM. Estos trastornos pueden seguir un patrón de herencia autosómico recesivo o un patrón de herencia recesivo ligado al X. Debido a que las mutaciones en varios genes diferentes pueden causar estas condiciones, las pruebas moleculares son importantes para determinar el gen específico implicado y su mutación. Esto puede ayudar a predecir Las manifestaciones clínicas del trastorno en el individuo afectado. La identificación de genes junto con una historia familiar precisa también ayudan a determinar el patrón de herencia en la familia, riesgos para familiares que pu

dieran verse afectados, así como la identificación de las mujeres portadoras de trastornos ligados a X. Pruebas genéticas para pacientes, portadores y para diagnóstico prenatal de algunas enfermedades están disponibles en laboratorios públicos, comerciales y de investigación^{20,25,42,48}.

COMPLICACIONES Y/O DESVIACIONES

- Se deben implementar algunas pruebas en el laboratorio para identificación de anticuerpos anti-neoantígenos para pruebas funcionales de linfocitos
- Se debe capacitar al personal de salud sobre las 10 señales de alarma de inmunodeficiencias primarias (anexo 2)
- El laboratorio central se debe abastecer de reactivos ya que en ocasiones no contamos con niveles séricos de Ig.

ABREVIATURAS

HECAM: Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín; CVID: Inmunodeficiencia común variable; RPIS: Red Pública Integral de Salud; Ig: Inmunoglobulinas; SCIG: Inmunoglobulina de administración subcutánea; IVIg: Inmunoglobulina de administración intravenosa; Ig: Inmunoglobulina; SCID: Inmunodeficiencia Severa Combinada; TC: Tomografía computarizada; IND: Investigational new drug; XLA: Agammaglobulinemia ligada al X (de Bruton).

CONTRIBUCIÓN DEL AUTOR

RD: Concepción y diseño del trabajo, recolección de información, redacción del manuscrito, revisión crítica del manuscrito. El autor leyó y aprobó su versión final.

DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES

Se utilizaron recursos bibliográficos de uso libre y limitado. La información recolectada está disponible bajo requisición del autor principal.

APROBACIÓN DE GERENCIA Y DIRECCIÓN TÉCNICA

El protocolo médico fue aprobado por pares y por las máximas autoridades del HECAM.

CONSENTIMIENTO PARA PUBLICACIÓN

La publicación fue aprobada por el Comité de Política Editorial de la Revista Médica Científica CAMBIOS del HECAM en Acta 001 de fecha 08 de junio de 2022.

FINANCIAMIENTO

Se trabajó con recursos propios del autor.

CONFLICTO DE INTERÉS

El autor reportó no tener ningún conflicto de interés, personal, financiero, intelectual, económico y de interés corporativo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Solé D. Primary immunodeficiencies: ¿a diagnostic challenge? *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2021 Mar-Apr 1;97: S1–2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021755720302540>
2. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol* [Internet]. 2020 Jan 11;40(1):66–81. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10875-020-00758-x>
3. Abolhassani H, Azizi G, Sharifi L, Yazdani R, Mohsenzadegan M, Delavari S, et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2020 Jul 2;16(7):717–32. DOI: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1801422>
4. Latin American Society for Immunodeficiencies. Lasid Registry [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 4]. Available from: <https://lasidregistry.org/lasid/statistics/general>
5. Modell V, Orange JS, Quinn J, Modell F. Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes. *Immunol Res* [Internet]. 2018 Jun 9; 66:367–80. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12026-018-8996-5>
6. Condino-Neto A, Espinosa-Rosales FJ. Changing the Lives of People With Primary Immunodeficiencies (PI) With Early Testing and Diagnosis. *Front Immunol* [Internet]. 2018 Jun 25;9(JUN). Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.01439/full>
7. Wilder P van, Odnoletkova I, Mouline M, de Vries E. Immunoglobulin Replacement Therapy is critical and cost-effective in increasing life expectancy and quality of life in patients suffering from Common Variable Immunodeficiency Disorders (CVID): A health-economic assessment. Lu K, editor. *PLoS One* [Internet]. 2021 Mar 4;16(3 March): e0247941. DOI: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0247941>
8. 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 17; 40:24–64. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10875-019-00737-x>
9. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* [Internet]. 2018 Jan 11 [cited 2021 Mar 2];38(1):96–128. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10875-017-0464-9>
10. Modell F, Puente D, Modell V. From genotype to phenotype. Further studies measuring the impact of a Physician Education and Public Awareness Campaign on early diagnosis and management of Primary Immunodeficiencies. *Immunol Res* [Internet]. 2009 Jul 13 [cited 2022 Jan 3]; 44:132–49. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12026-008-8092-3>
11. 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 2020 Jan 6]; 33:1–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10875-012-9751-7>
12. Quinn J, Orange JS, Modell V, Modell F. The case for severe combined immunodeficiency (SCID) and T cell lymphopenia newborn screening: saving lives...one at a time. *Immunol Res* [Internet]. 2020 Feb 4; 68:48–53. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12026-020-09117-9>
13. Chapel H, Prevot J, Gaspar HB, Español T, Bonilla FA,

- Solis L, et al. Primary Immune Deficiencies - Principles of Care. *Front Immunol* [Internet]. 2014 Dec 15;5(DEC):1–12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2014.00627/full>
14. Kumrah R, Vignesh P, Patra P, Singh A, Anjani G, Saini P, et al. Genetics of severe combined immunodeficiency [Internet]. Vol. 7, Genes and Diseases. Chongqing University; 2020 [cited 2021 Mar 5]. p. 52–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2019.07.004>
15. Elsink K, van Montfrans JM, van Gijn ME, Blom M, van Hagen PM, Kuijpers TW, et al. Cost and impact of early diagnosis in primary immunodeficiency disease: A literature review [Internet]. Vol. 213, *Clinical Immunology*. Academic Press Inc.; 2020 [cited 2021 Mar 2]. Available from: www.elsevier.com/locate/yclim
16. Heimall J, Cowan MJ. Long term outcomes of severe combined immunodeficiency: therapy implications. [cited 2021 Mar 5]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28918671/>
17. Chinn IK, Shearer WT. Severe Combined Immunodeficiency Disorders [Internet]. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2015 [cited 2021 Mar 2015]. Vol. 35 (4):671–94. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S088985611500051X>
18. Nordin J, Solís L, Prévot J, Mahlaoui N, Chapel H, Sánchez-Ramón S, et al. The PID Principles of Care: Where Are We Now? A Global Status Report Based on the PID Life Index. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Nov 18 [cited 2022 Jan 3];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.780140/full>
19. Zelm MC van, Condino-Neto A, Barbouche MR. Editorial: Primary Immunodeficiencies Worldwide [Internet]. Vol. 10, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2020. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2019.03148/full>
20. Buckley R. Diagnostic & Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases, 3rd Edition [Internet]. 2015. Available from: https://primaryimmune.org/sites/default/files/publications/2015-Diagnostic-and-Clinical-Care-Guidelines-for-PI_1.pdf
21. Singh S, Zhao X, Zhang H. Primary Immune Deficiencies – A rapidly emerging area of basic and clinical research [Internet]. *Genes and Diseases*. Chongqing University; March 2020; Vol. 7(1): 1-2. [cited 2021 Mar 5]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.01.006>
22. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2021 Mar 5];125(2 SUPPL. 2): S182–94. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674909011622>
23. Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol* [Internet]. 2007 Sep 19;27(5):497–502. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s10875-007-9103-1>
24. Pedroza LA, Guerrero N, Stray-Pedersen A, Tafur C, Macias R, Muñoz G, et al. First Case of CD40LG Deficiency in Ecuador, Diagnosed after Whole Exome Sequencing in a Patient with Severe Cutaneous Histoplasmosis. *Front Pediatr* [Internet]. 2017 Feb 10 [cited 2021 Mar 5];5. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2017.00017/full>
25. Villavicencio MF, Pedroza LA. Diagnosis of primary immunodeficiency diseases in the developing world: The need for education and networking with the developed world [Internet]. Vol. 31, *Current Opinion in Pediatrics*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019 [cited 2021 Mar 5]. p. 835–42. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/MOP.0000000000000834>
26. 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;51(1):61–70. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12026-011-8241-y>
27. Aluri J, Desai M, Gupta M, Daño A., Terance A, Rosenzweig S. et al. Clinical, Immunological, and Molecular Findings in 57 Patients With Severe Combined Immunodeficiency (SCID) From India. *Front Immunol* | www.frontiersin.org [Internet]. 2019 [cited 2021 Mar 5]; 10:23. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.00023/full>
28. Gennery AR, Speckmann C, Pai S-Y, Van Der Burg M, Mahlaoui N, Gaspar HB. Universal Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *Front Pediatr* | [Internet]. 2019 [cited 2021 Mar 5]; 7:373. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PM-C6759820/#:~:text=NBS%20for%20SCID%20based%20on,SCID%20patients%20and%20cost%20effectiveness>.
29. Thomas C, Durand-Zaleski I, Frenkiel J, Mirallié S, Léger A, Cheillan D, et al. Clinical and economic aspects of newborn screening for severe combined immunodeficiency: DEPISTREC study results. *Clin Immunol* [Internet]. 2019 May; 202:33–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521661619300051?via%3Dihub>.
30. Leung D, Lee PPW, Lau YL. Review of a decade of international experiences in severe combined immunodeficiency newborn screening using t-cell receptor excision circle [Internet]. Vol. 25, *Hong Kong Journal of Paediatrics*. 2020. p. 30–41. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/Review-of-a-Decade-of-International-Experiences-in-Leung-Lee/a45a26098c92a81b93eb86fe9b66d2fdfe61bdea>
31. Van der Ploeg CPB, Blom M, Bredius RGM, van der Burg M, Schielen PCJI, Verkerk PH, et al. Cost-effectiveness of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2019 May 25;178(5):721–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00431-019-03346-3>
32. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A, et al. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice [Internet]. Vol. 34, *Journal of Clinical Immunology*. 2014 [cited 2022 Jan 3]. p. 10–22. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10875-013-9954-6>
33. Bahrami A, Sayyahfar S, Soltani Z, Khodadost M, Moazzami B, Rezaei N. Evaluation of the frequency and diagnostic delay of primary immunodeficiency disorders among suspected patients based on the 10 warning sign criteria: A cross-sectional study in Iran. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2020 Nov 1;48(6):711–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301054620300641>
34. Rich RR. *Clinical immunology: principles and practice*

- [Internet]. 2001. 1–13 p. ISBN: 0723431612. Available from: http://www.lib.hiroshima-u.ac.jp/?page_id=254#cat-dbn-BA5411721X
35. Sriaroon P, Ballow M. Immunoglobulin Replacement Therapy for Primary Immunodeficiency [Internet]. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2015. 35(4): 713–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889856115000557>
 36. Berger M. Choices in IgG replacement therapy for primary immune deficiency diseases: Subcutaneous IgG vs. intravenous IgG and selecting an optimal dose [Internet]. 2011. Vol. 11(6), 2011: 532–8. Available from: <https://journals.lww.com/00130832-201112000-00007>
 37. Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, Bernatowska E, Böck A, Costa-Carvalho BT, et al. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. [cited 2022 Jan 3];2004 oct. 114(4):936–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674904019980>
 38. Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, Grumach AS, King A, Bezrodnik L, Oleastro M, et al. Guidelines for the use of human immunoglobulin therapy in patients with primary immunodeficiencies in Latin America. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2014 May-Jun;42(3):245–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301054612002984>
 39. Krivan G, Jolles S, Granados EL, Paolantonacci P, Ouaja R, Cissé OA, et al. New insights in the use of immunoglobulins for the management of immune deficiency (PID) patients. *Am J Clin Exp Immunol* [Internet]. 2017;6(5):76–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29181272>
 40. Shabaninejad H, Asgharzadeh A, Rezaei N, Rezapoor A. A Comparative Study of Intravenous Immunoglobulin and Subcutaneous Immunoglobulin in Adult Patients with Primary Immunodeficiency Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2016 May 3;12(5):595–602. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/1744666X.2016.1155452>
 41. Shrestha P, Karmacharya P, Wang Z, Donato A, Joshi AY. Impact of IVIG vs. SCIG on IgG trough level and infection incidence in primary immunodeficiency diseases: A systematic review and meta-analysis of clinical studies. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2019;12(10):100068. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100068>
 42. Abolhassani H, Tavakol M, Chavoshzadeh Z, Alireza M, Momen T, Yazdani R. et al. National Consensus on Diagnosis and Management Guidelines for Primary Immunodeficiency. *Immunol Genet J* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jan 3];2(1):8–20. Available from: <https://igj.tums.ac.ir/index.php/igj/article/view/9/11>
 43. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy, Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2018 Sep 12 [cited 2021 Mar 5];14(S2):61. Available from: <https://aacjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-018-0290-5>
 44. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chatila T, Conley ME, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol* [Internet]. 2015 Nov 19;35(8):696–726. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10875-015-0201-1>
 45. Riaz I Bin, Faridi W, Patnaik MM, Abraham RS. A Systematic Review on Predisposition to Lymphoid (B and T cell) Neoplasias in Patients With Primary Immunodeficiencies and Immune Dysregulatory Disorders (Inborn Errors of Immunity). *Front Immunol* [Internet]. 2019 Apr 16 [cited 2022 Jan 3];10(MAR). Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2019.00777/full>
 46. Lorenzini T, Fliegauf M, Klammer N, Frede N, Proietti M, Bulashevskaya A, et al. Characterization of the clinical and immunologic phenotype and management of 157 individuals with 56 distinct heterozygous NFKB1 mutations. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Mar 5];146(4):901–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.11.051>
 47. Barrios Y, Franco A, Alonso-Larruga A, Sánchez-Machín I, Poza-Guedes P, Gonzalez R, et al. Success With Multidisciplinary Team Work: Experience of a Primary Immunodeficiency Unit. *J Investig Allergol Clin Immunol* [Internet]. 2020 Jun 18;30(3):208–10. Available from: <http://www.jiaci.org/summary/vol30-issue3-num2028>
 48. Al-Mousa H, Al-Saud B. Primary Immunodeficiency Diseases in Highly Consanguineous Populations from Middle East and North Africa: Epidemiology, Diagnosis, and Care. *Front Immunol* [Internet]. 2017 Jun 26 [cited 2021 Mar 5];8(JUN). Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.00678/full>
 49. USA. Comité de Asesoramiento Médico de la Jeffrey Modell Foundation. 10 señales de peligro de las inmunodeficiencias primarias. Disponible en: https://pacientes.seicap.es/semana-mundial-de-las-inmunodeficiencias-primarias-del-22-al-29-de-abril_36001

7. ANEXOS

Anexo 1



Figura 1. 10 señales de peligro de las inmunodeficiencias primarias. Fuente. USA. Comité de Asesoramiento Médico de la Jeffrey Modell Foundation⁴⁹.

Anexo 2

| | | |
|--|--|--|
| <p>Hospital General de México Dr. Carlos Andrade Marín</p> | <p>Flujograma: Diagnóstico de Inmunodeficiencias Primarias por déficit de producción de anticuerpos</p> | <p>Código: SGC-H-FL-001 Versión: 1.0 Fecha de Elaboración: 26-01-2012 Página: 1 de 1</p> |
|--|--|--|

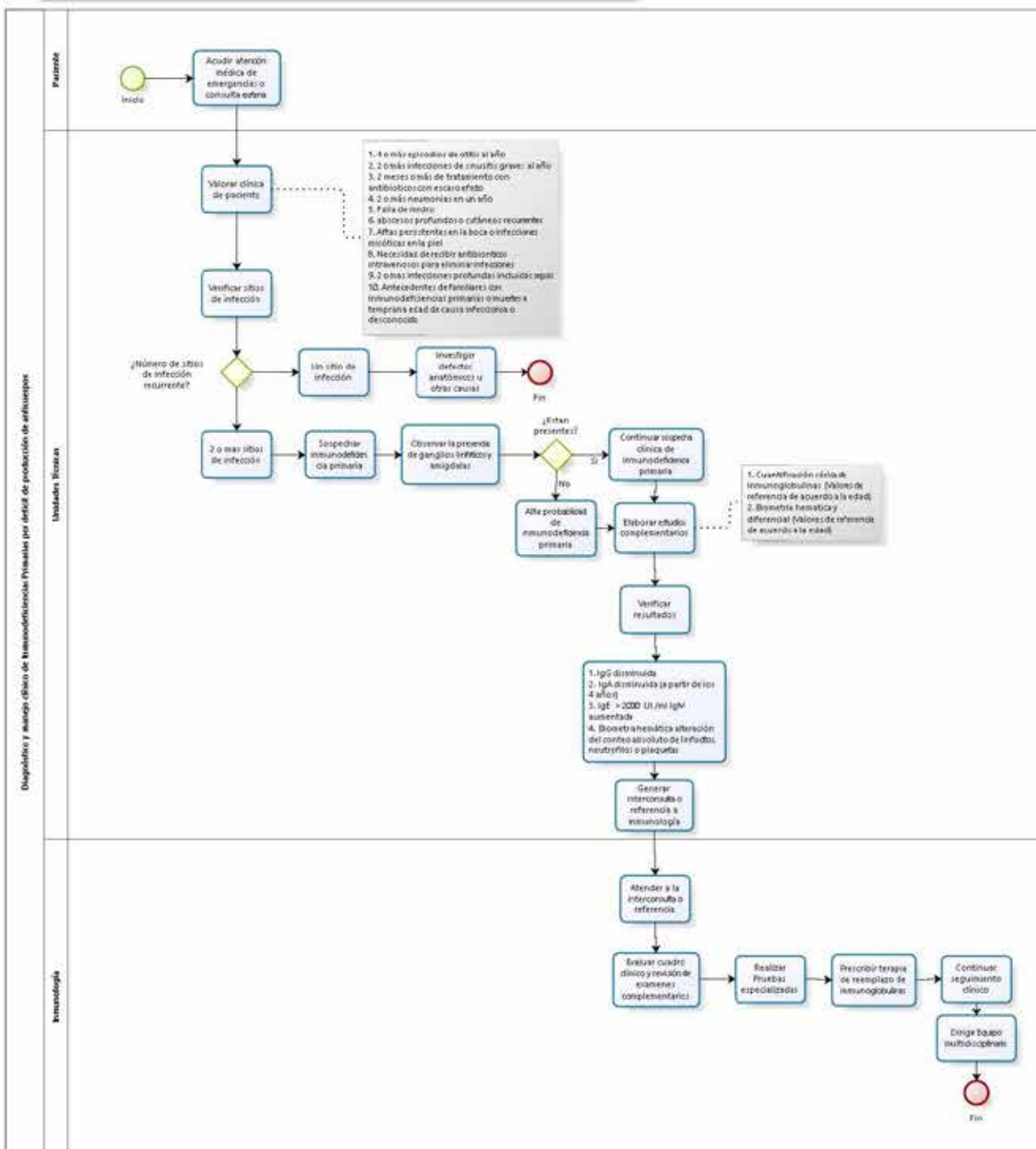


Figura 2. Flujograma SGC-HM-FL-003 Diagnóstico de inmunodeficiencias primarias por déficit de producción de anticuerpos. Elaborado por: Coordinación General de Control de Calidad HECAM.

Anexo 3. Preguntas frecuentes de los pacientes sobre la inmunodeficiencia primaria por déficit de anticuerpos²⁰.

1. ¿Superará el paciente la enfermedad?

Si bien es poco probable que un paciente supere una inmunodeficiencia primaria, identificar cambios en la condición médica del paciente y su manejo es mejor que sea realizado por su inmunólogo.

2. ¿Debo retirar a mi hijo con inmunodeficiencia primaria de la escuela para evitar infecciones y pensar en educación en casa?

Hay necesidades tanto físicas como sociales para niños con Inmunodeficiencia primaria. Si su hijo ha recibido una terapia definitiva para la inmunodeficiencia, y su inmunólogo está de acuerdo en que la inmunidad del niño ha sido restaurada por el tratamiento (por ejemplo: IVIg, SCIG, trasplante de células madre, terapia génica, etc.) su niño puede asistir a la escuela de forma regular. Un niño debe aprender a integrarse en la sociedad, alcanzar habilidades educativas, avanzar a la escuela secundaria y la universidad, y buscar habilidades ocupacionales y un trabajo para mantenerse a sí mismos más adelante en la vida.

3. ¿Qué es Ig?

Ig significa inmunoglobulina, una familia de proteínas plasmáticas que ayudan a combatir las infecciones. Las preparaciones comercialmente disponibles de estas globulinas se componen de numerosos anticuerpos IgG purificados a partir de donaciones de plasma. De aproximadamente 10.000 a 60.000 donantes por lote. El nombre IVIg se refiere a la forma intravenosa (en la vena) de Ig. SCIG es Ig, que se administra por vía subcutánea (SC) debajo de la piel.

4. ¿Existe una necesidad de Ig extra durante las infecciones, como neumonía, y durante la cirugía?

Durante una infección, los anticuerpos contra ese agente infeccioso se consumen rápidamente, por lo que hay una necesidad de ajustar las cantidades de Ig administradas durante una enfermedad. La Ig también puede proporcionar amplia protección contra infecciones que pueden ocurrir durante una cirugía invasiva. La cobertura adecuada de antibióticos debe también ser considerada durante la cirugía.

5. ¿Se puede administrar Ig por vía oral y hay algún lugar para esto como un tratamiento?

No hay ensayos de investigación que confirmen su utilidad en seres humanos. En animales se ha intentado la administración intentando simular la protección recibida a través de la lactancia, pero no es una vía de administración que se considere al momento.

6. ¿Cuál es la seguridad de Ig?

Existe una posibilidad remota o teórica de transmisión sanguínea de una enfermedad. Sin embargo, el screening de enfermedades infecciosas en el laboratorio de producción de Ig para terapia es muy bueno y puede identificar posibles donantes infectados, así como aquellos que desarrollan infección. Además, el proceso de fabricación de Ig incluye varios pasos:

- 1) eliminar posible contaminación viral
- 2) pasos de inactivación viral. Eso minimiza aún más la presencia de ciertos virus.

Por ejemplo, el primer paso en la purificación de Ig utiliza etanol que desactiva el virus del VIH mientras que el último paso en el proceso de fabricación utiliza un método de filtración que es capaz de eliminar priones (los agentes como el de la enfermedad de las vacas locas).

7. ¿Por qué es importante registrar la marca, la velocidad de infusión y el número de lote de Ig que se infunde?

En raras ocasiones, un problema se identifica con lote específico de Ig de un fabricante. Con un buen registro, se puede saber si el problema potencial afecta o se puede evitar infundir el lote específico.

8. ¿Es apropiado tener una línea vascular central implantados para recibir tratamientos de IVIg?

Mientras que las líneas centrales implantadas quirúrgicamente pueden hacer Infusiones más fáciles, conllevan riesgos reales de infección grave y coagulación sanguínea que podrían complicar enormemente el cuidado de una persona con una enfermedad de inmunodeficiencia primaria. Por lo tanto, las líneas centrales no son recomendables, solo para ser utilizado para este fin. Cuando se realizan venopunciones “estándar” para la infusión de IVIg, es útil en los pacientes más jóvenes a aplicar una crema anestésica tópica 30 a 60 minutos antes de la punción. La mejor alternativa para los pacientes con venas difíciles es la administración de la terapia con Ig por vía subcutánea. (SCIG). La terapia de reemplazo de SCIG ha demostrado tener un mejor perfil de eficacia, seguridad, conveniencia y coste, por lo que es la terapia recomendada a largo plazo, dando una mejor calidad de vida e independencia al paciente^{7,36,37,40,41}.

9. ¿Se puede administrar Ig de alguna forma que no sea por vena?

Ha habido una serie de estudios que demuestran que IG se puede infundir por vía subcutánea (SC), bajo la piel en volúmenes restringidos, con buenos resultados clínicos. El uso de SCIG puede ser una buena opción para aquellos con mal acceso vascular, niños muy pequeños y aquellos con numerosas reacciones a las infusiones intravenosas. Los especialistas en Inmunología están familiarizados con esta técnica y pueden aconsejarle si la misma es la apropiada para usted. Existen muchas opciones para productos de Ig para la ruta de administración SC.

10. ¿Cuáles son algunos tipos de reacciones a la Ig?

Las reacciones son comunes durante las primeras infusiones de IVIg después de que se ha establecido el diagnóstico. Son de diferentes tipos. Las reacciones alérgicas verdaderas son raras, ocurren de forma temprana durante el periodo de infusión y se caracterizan por urticaria, opresión del pecho, dificultad para tragar o respirar, sensación de desmayo, malestar abdominal y cambios de la presión arterial o el pulso. La primera respuesta debe ser detener la infusión de forma inmediata. Su médico puede tomar medidas adicionales si los síntomas no disminuyen

rápida. Las reacciones de lote a lote y de producto a producto pueden incluir dolor de cabeza, enrojecimiento, aturdimiento, náuseas, vómitos, dolor de espalda cadera y fatiga. Estos efectos secundarios son más comunes y usualmente están relacionados con la tasa de infusión y ocurren generalmente en los niveles más altos. Los dolores de cabeza pueden ser una complicación significativa y con mayor frecuencia ocurren dentro de las 24 horas de una infusión de IGIV. Algunos dolores de cabeza pueden ser manejados con agentes analgésicos más leves como paracetamol, aspirina o ibuprofeno. Sin embargo, algunos dolores de cabeza representan el síndrome de meningitis aséptica. Los dolores de cabeza severos ocurren con mayor frecuencia en personas con antecedentes de migraña previa.

Para información específica sobre reacciones graves menos comunes, se deben consultar en el prospecto específico de IVIg. Los pacientes que experimentan reacciones NO deben ser tratados en casa. Pacientes recién diagnosticados o pacientes que utilizan un nuevo producto debe recibir su primera infusión en un entorno médico.

11. A medida que más pacientes reciben sus infusiones de Ig en el hogar, ¿Cuál es la recomendación para el seguimiento con un especialista en inmunología?

Un inmunólogo debe dar seguimiento a la mayoría de los pacientes cada 6 a 12 meses, pero pacientes con complicaciones secundarias, como enfermedad pulmonar crónica o gastrointestinal puede necesitar seguimiento más frecuente y/o con más de un especialista.

12. ¿Qué expectativas debe tener el paciente con deficiencias de la producción de anticuerpos una vez que él o ella está en terapia de Ig?

La terapia con Ig debe proteger al paciente de la sepsis (infección del torrente sanguíneo), meningitis (infección de los revestimientos del cerebro) y otras infecciones bacterianas graves. Además, las ausencias escolares/laborales disminuirán. Sin embargo, no se espera que todas las infecciones paren. Todavía puede haber una necesidad de uso de antibióticos. A los niños en general les va mejor que a los adultos. La calidad de vida debería mejorar mucho con la terapia de Ig.

13. ¿Cuál es el papel de los antibióticos en la deficiencia de anticuerpos?

Los antibióticos se pueden usar crónicamente si hay evidencia de Infección crónica o daño permanente a los pulmones (bronquiectasias) o senos paranasales (sinusitis crónica). Los antibióticos deben ser administrados en dosis completas de tratamiento. La antibióticoterapia profiláctica puede ser útil para pacientes seleccionados inmunodeficiencias por déficit de anticuerpos

14. ¿Cuál es el papel de los estimulantes inmunitarios de venta libre?

No hay evidencia de que estos estimulantes tengan algún efecto de ayuda en este tipo de condiciones. Por lo que no se recomiendan. Existen ciertos compuestos llamados factores de transferencia (transfer factor) que se encuentran prohibidos en muchos países como Europa y Estados Unidos, en algunos otros

países han sido aprobados como “complementos alimenticios”. Estos compuestos no están recomendados en pacientes con inmunodeficiencias primarias ya que no existe evidencia que apoye su uso, por lo que su administración no es recomendada ni siquiera como terapia adyuvante.

15. ¿Está bien hacer ejercicio y practicar deportes?

Sí. La actividad física y el deporte pueden ayudar a mejorar la sensación de bienestar de los pacientes y les permite participar en algunas de las actividades placenteras de la vida.

16. ¿Está bien tener mascotas?

Sí, pero tenga en cuenta que los animales pueden tener infecciones que posiblemente pueden ser transmitidas a los humanos. Es conveniente que la salud de la mascota sea regularmente supervisada para disminuir cualquier riesgo para el paciente con inmunodeficiencia primaria.

17. ¿Se puede administrar Ig durante el embarazo?

Sí, y se debe dar como si no estuviera embarazada.

8. CONTROL DE CAMBIOS

| No. Versión | Fecha | Descripción del Cambio |
|-------------|-----------|------------------------|
| 1 | 1/26/2022 | Creación del Protocolo |