

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

“Análisis y Diagnóstico de las Manifestaciones Pulmonares de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños.”

Trabajo final de investigación aplicada sometido a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Pediatría para optar al grado y título de Especialidad en Pediatría.

Dra. Evelyn Juliana Asenjo Leitón.

Tutores:

Dra. Lydiana Ávila De Benedictis.

Dra. Gabriela Ivankovich Escoto.

**Ciudad Universitaria Rodrigo Facio,
Costa Rica 2021**

INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dra. Lydiana Ávila De Benedictis.

Especialidad en Pediatría.

Subespecialidad en Neumología Pediátrica.

Jefe Departamento de Medicina, Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”

Correo: lavila@ccss.sa.cr.

INVESTIGADORES SECUNDARIOS

Dra. Gabriela Ivankovich Escoto.

Especialidad en Pediatría.

Subespecialidad en Inmunología Clínica Médica Pediátrica.

Servicio de Inmunología, Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”

Correo: givankovich@gmail.com

Dra. Evelyn Juliana Asenjo Leitón.

Residente de Pediatría, Universidad de Costa Rica

Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”

Correo: asenjojuliana@gmail.com.

DEDICATORIA

A Dios le doy gracias por cada prueba que ha puesto en mi vida.

Papi, Mami, mi Dani y mi Toti:

Cuando se trata de agradecer el amor, los valores, el impulso, la motivación, el cuidado, la protección, los desvelos, y el sacrificio que han tenido para mí, las palabras son escasas, las lágrimas de amor son muchas, el profundo agradecimiento y las emociones son infinitas.

Esto es para ustedes, por el amor recibido, la dedicación y la paciencia con la que cada día, por mi avance y desarrollo de este proyecto, es simplemente único y se refleja en cada momento que he logrado un sueño y una meta mas en mi vida.

AGRADECIMIENTOS

A cada niño y niña, los cuales han sido mi motivación y mi fuerza para esta etapa.

Agradezco a mis tutoras de investigación, Dra. Lydiana Ávila y Dra. Gabriela Ivankovich por ser la parte fundamental para esta investigación.

A mi amiga Karen por su compañía, y apoyo.

Y agradezco de corazón a una persona muy especial mi Gurdi, por cada momento lleno de motivación, confianza, presencia, y sonrisas, que culminaron con este proyecto.

"Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Pediatría de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialidad en Pediatría."



Pediatra Neumóloga, Dra. Lydiana Ávila De Benedictis.

Profesora Guía



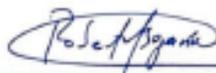
Pediatra Inmunóloga, Dra. Gabriela Ivankovich Escoto

Profesora Guía



Pediatra Neumólogo, Dr. Arturo Solís Moya

Lector



Pediatra Endocrinólogo, Dr. Roberto Bogarín Solano

Coordinador Programa de Posgrado en Pediatría



Evelyn Yuliana Asenjo Leitón.

Sustentante



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Evelyn Yuliana Asenjo León con cédula de identidad 304380193, en mi condición de autor del TFG titulado Análisis y Diagnóstico de las Manifestaciones Pulmonares de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Evelyn Yuliana Asenjo León

Número de Carné: 889999 Número de cédula: 304380193

Correo Electrónico: asenjojuliana@gmail.com

Fecha: 03/09/2021 Número de teléfono: 83012845

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Do. Lydiana Avila de Benedictis

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare con conocimiento a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

TABLA DE CONTENIDOS

Investigadores	¡Error! Marcador no definido.
Dedicatorias y Agradecimientos.....	¡Error! Marcador no definido.
Tabla de contenidos.....	4
Lista de Cuadros	8
Resumen	10
Lista de Abreviaturas	12
Introducción.....	13
Justificación.....	23
Objetivos	24
Objetivo General	24
Objetivos Específicos.....	24
Materiales y Métodos	25
Diseño de Estudio	¡Error! Marcador no definido.
Población de Estudio.....	25
Criterios de Inclusión.....	25
Criterios de Exclusión.....	25
Definiciones Operativas	26
Métodos para el Análisis de la Muestra	27
Aspectos Éticos.....	28
Fuentes de Financiamiento.....	30
Resultados	31
Discusión.....	39
Conclusiones.....	46
Limitaciones Y Sesgos.....	¡Error! Marcador no definido.48
Tablas	49
Gráficos.....	62
Anexos	66
Bibliografía	77

LISTA DE CUADROS Y GRÁFICOS

Cuadro #1. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, según tipo de IDP. (N=70).....	58
Cuadro #2. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, según fenotipo de IDP. (N=70).....	58
Cuadro #3. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, según tipo, fenotipo, sexo y antecedente heredo familiar positivo de IDP. (N=70).....	59.
Cuadro #4 Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, según grupos de edad. (N=70).....	60
Cuadro #5 Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, según sexo, y tipo de enfermedad pulmonar. (N=70).....	60
Cuadro #6. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, según tipo de IDP y condición de enfermedad. (N=70).....	61
Cuadro #7. Distribución de la edad de inicio de síntomas, de la edad de diagnóstico, confirmación molecular y edad de diagnóstico molecular de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, según tipo de IDP. (N=70).....	62
Cuadro #8. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, según factores de riesgo. (N=70).....	63
Cuadro #9. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, según factores de riesgo. (N=70).....	64
Cuadro #10. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune con aparente enfermedad pulmonar, en el Hospital Nacional de Niños, según tratamientos utilizados. (N=25).....	65

Cuadro #11. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune con enfermedad pulmonar, en el Hospital Nacional de Niños, según tratamientos utilizados. (N=19).....	67
Cuadro #12. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, según manifestación pulmonar. (N=70)	68
Cuadro #13. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, según seguimiento y monitoreo realizado. (N=70).....	69
Cuadro #14. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune con aparente enfermedad pulmonar y con enfermedad pulmonar, en el Hospital Nacional de Niños, según tipo de IDP y categoría de enfermedad pulmonar.(N=44).....	70
Cuadro # 15. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, con enfermedad pulmonar según tipo de complicación pulmonar (N=19).....	71
Cuadro #16. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, según tipo de IDP y consultas por exacerbaciones pulmonares, de período de 1° de enero del 2019 al 31 de mayo del 2021.(N=70).....	72
Gráfico #1. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, por porcentaje, según tipo de IDP y sexo. (N=70).....	73
Gráfico # 2. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, según tipo de IDP y AHF de IDP. (N=70)	74
Gráfico #3. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, según provincia de procedencia.(N=70).....	75
Gráfico #4. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, según tipo de IDP y provincia de procedencia. (N=70).....	76

Gráfico #5. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, según distribución de edad con enfermedad pulmonar. (N=70)77.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son trastornos hereditarios en los que uno o varios componentes del sistema inmunológico están disminuidos, ausentes o no tienen una función adecuada. Constituyen un reto diagnóstico, debido a que son afecciones no adquiridas del sistema inmune innato o bien del sistema adaptativo, celular o humoral. Se caracterizan por presentar un amplio espectro clínico, que incluyen infecciones recurrentes, trastornos autoinmunes, linfoproliferativos, anomalías congénitas, y evidentemente un alto riesgo de malignidad. La vía respiratoria y el pulmón, constituyen órganos diana, donde la enfermedad es común y el espectro de manifestaciones es amplio e incluyen desde las infecciones agudas, hasta la progresión de patologías crónicas, asociadas tanto a la recurrencia de procesos infecciosos, así como al defecto ausente o carente inmunológico. Evidentemente esta razón contribuye ampliamente a la morbimortalidad en este grupo de pacientes. Sin embargo, la presentación variada y la falta en general del conocimiento de las inmunodeficiencias primarias, tanto a nivel nacional como a nivel mundial, en este entorno, dificultan el diagnóstico y el tratamiento temprano de estas complicaciones. Por lo tanto, el realizar un estudio de una muestra de esta población en nuestro país, permitirá definir las señales de alerta de IDP en pacientes con manifestaciones respiratorias, las pruebas diagnósticas necesarias y el manejo terapéutico, para así prolongar la manifestación y complicación de estas patologías respiratorias, con el fin de mejorar la calidad de vida en la población costarricense con inmunodeficiencia primaria.

MÉTODOS: Este fue un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, basado en una revisión de expedientes clínicos, digitales y físicos, de un total de 70 pacientes con IDP, vivos, los cuales fueron diagnosticados en el servicio de inmunología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. El grupo etareo comprendió niños desde los 12 meses, adolescentes y adultos jóvenes hasta los 35 años. Se analizaron datos como factores demográficos, tipos y subtipos de IDP, factores de riesgo para patología respiratoria, manifestaciones clínicas y tratamientos utilizados. La muestra fue dividida en tres grupos, con aparente enfermedad pulmonar, con enfermedad pulmonar o sin enfermedad pulmonar, para documentar estado actual del grupo de pacientes en estudio.

RESULTADOS: Se incluyeron 70 pacientes: 54,3% corresponden a inmunodeficiencias combinadas con asociación a características sindrómicas, 28,6% inmunodeficiencias humorales, 8,6% deficiencia fagocítica, 4,3% inmunodeficiencia combinada severa, 2,9% inmunodeficiencias combinadas humorales y 1,4% enfermedades de disregulación inmunológica. Del total de pacientes un 27% tiene actualmente enfermedad pulmonar, un 37% no tiene patología pulmonar y un 36% tiene aparente enfermedad pulmonar. El impacto de los factores ambientales, tales como el fumado pasivo y la exposición a humo de leña, si demostraron tener una asociación significativa al 10% o indicativa con el desarrollo de enfermedad pulmonar crónica (OR = 3.11, IC 95% 0.93-10.40, p=0.09), donde los pacientes expuestos a estos factores, se documentó que poseen aproximadamente 3 veces más riesgo de desarrollar neumopatía crónica que los pacientes con IDP que no presentaron exposición a ellos. Resultó importante documentar de manera general, que cerca de un 52,4% (36) de nuestra población, consultó en más de dos ocasiones en un período de 12 meses, por exacerbaciones de causa infecciosa, de los cuales sólo 9 (12,8%) pacientes del 100%, tuvieron COVID positivo.

CONCLUSIONES: Es el primer estudio que describe la patología pulmonar en paciente con inmunodeficiencia primaria. Presentan neumopatías y sintomatología pulmonar, en su mayoría con patología estructural de vía aérea o de parénquima. Se logró documentar que las complicaciones pulmonares eran frecuentes lo que afecta su calidad de vida y su control a largo plazo. Se considera que se ameritan estudios más recientes, con una mayor población de estudio, y en el que se pueda complementar con los registros del progreso de la enfermedad a largo plazo para evaluar el verdadero impacto del manejo actual de las neumopatías en nuestro país.

LISTA DE ABREVIATURAS

- ADN: Acido desoxirribonucleico
- AHF: Antecedentes heredofamiliares
- AH I: Angioedema hereditario tipo I (Déficit cuantitativo de C1inh)
- AH II: Angioedema hereditario tipo II (Déficit cualitativo o funcional de C1inh)
- APC: Célula presentadora de antígeno
- APECED: Poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis y distrofia ectodérmica.
- APECED: Síndrome autoinmune poliglandular I (APECED)
- ARN: Acido ribonucleico
- AT: Ataxia telangiectasia
- ATM: Ataxia telangiectasia mutated
- CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social
- CIN: Neutropenia idiopática
- CM: Candidiasis mucocutánea
- CMV: Citomegalovirus
- EGC: Enfermedad granulomatosa crónica
- EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- ESID: Sociedad Europea de Inmunodeficiencias
- EUA: Estados Unidos de América
- HIES: Síndrome de Hiper IgE
- HLA: Antígeno Leucocitario Humano
- ICL: Déficit idiopático de Linfocitos T CD4
- IDCV: Inmunodeficiencia común variable
- IDP: Inmunodeficiencias Primarias
- Ig: Inmunoglobulina
- IgA: Inmunoglobulina A
- IgD: Inmunoglobulina D
- IgE: Inmunoglobulina E
- IgG: Inmunoglobulina G

- IgGScD: Déficit de subclases de IgG
- IgM: Inmunoglobulina M
- IL: Interleucina
- IUIS: International Union of Immunological Societies [Unión Internacional de Sociedades de Inmunología]
- LASID: Latin American Society for Immunodeficiencies [Sociedad Latinoamericana]
- PCR: Proteína C reactiva
- RMN: Resonancia magnética.
- RX: Radiografía.
- S. Job: Síndrome de Job
- SAMR: Staphylococcus aureus resistente a meticilina
- SAMS: Staphylococcus aureus sensible a meticilina
- SigAD: Déficit selectivo de IgA
- SigMD: Déficit selectivo de IgM
- TAC: Tomografía axial computarizada.
- TMP-SMX: Trimetoprim sulfametoxazol
- VES: Velocidad de eritrosedimentación
- XLA: Agammaglobulinemia ligada al X

INTRODUCCIÓN

La ciencia de las inmunodeficiencias primarias (IDP) representa una parte fascinante y de rápido desarrollo de la medicina moderna y la inmunología clínica. Las IDP son trastornos hereditarios del sistema inmunológico en los que uno o varios componentes inmunitarios están disminuidos, ausentes o no funcionan correctamente. De su amplio espectro clínico, se caracterizan las manifestaciones pulmonares. (1)

ANTECEDENTES Y EPIDEMIOLOGÍA

Se describe que la inmunología moderna se inició en el año 1952 cuando Dr. Ogden C. Bruton, estudió las IDP, encontrando asociaciones entre la ausencia de inmunoglobulinas y la susceptibilidad a las infecciones, describiendo el caso de un niño de 8 años con infecciones graves recurrentes (2). Las investigaciones posteriores conducidas por Charles Janeway en 1953 y Robert Good en 1956 demostraron que muchos de los niños que estaban afectados presentaban un trastorno heredado con patrón recesivo ligado al cromosoma X. En el año de 1969, los experimentos básicos, descritos por Cooper *et al*, demostraron el desarrollo independiente de los sistemas responsables de la inmunidad celular y humoral; Para la década de los setenta se hizo posible la identificación de las células B y T como poblaciones separadas en la sangre y en los linfocitos tisulares. (3) Las últimas décadas los estudios en cuanto al progreso en los sistemas de cultivo, permitieron la diferenciación de los linfocitos B a células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas, lo que ha permitido el delineamiento de los defectos funcionales de las células T y B. Hoy en día, los estudios moleculares y de genética son los que intentan esclarecer los orígenes de las diferentes y complejas patologías.

La prevalencia de las IDP, a nivel mundial se describe en Europa y Estados Unidos de 41 a 83 casos por 100.000 habitantes (10). En Latinoamérica, según el último informe de la Asociación Latinoamericana para Inmunodeficiencias (LASID), en el 2018, se reportan 7633 casos registrados distribuidos en 128 centros hospitalarios para un total de 16 países. A nivel de Costa Rica, el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, constituye el único centro participante reportando un total de 117 pacientes. (4)

Debido a la heterogeneidad que presentan las IDP, las manifestaciones clínicas son variables, la inconsistencia en la relación genotipo y fenotipo, así como la afectación a cualquier órgano o tejido sustenta el carácter interdisciplinario de estas enfermedades.

Cada componente del sistema inmune, pasa por un proceso de diferenciación y maduración distinto, por lo que cualquier error a nivel de las diferentes etapas del progreso conlleva a la inmunodeficiencia, donde la severidad y complejidad se asociará directamente con lo temprano que se produzca el proceso de diferenciación. (6) (Figura 1) De esto dependen las manifestaciones clínicas y las complicaciones, las cuales son variables, así como la presentación en varias categorías de edad, que difieren en etapas de la niñez, así como la presentación en adultos. Los síntomas y las complicaciones respiratorias representan una causa importante de morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes. Su afectación es amplia y variada, involucrando cada estructura y órgano del sistema respiratorio, presentando desde procesos infecciosos agudos, caracterizados por un espectro de patógenos causales con patrón característico, hasta patología crónica causada por el daño estructural de las mismas, consecuencia a la recurrencia de infecciones como por complicación de la carente función inmunitaria, las cuales determinarán el pronóstico de los pacientes. (5,6)

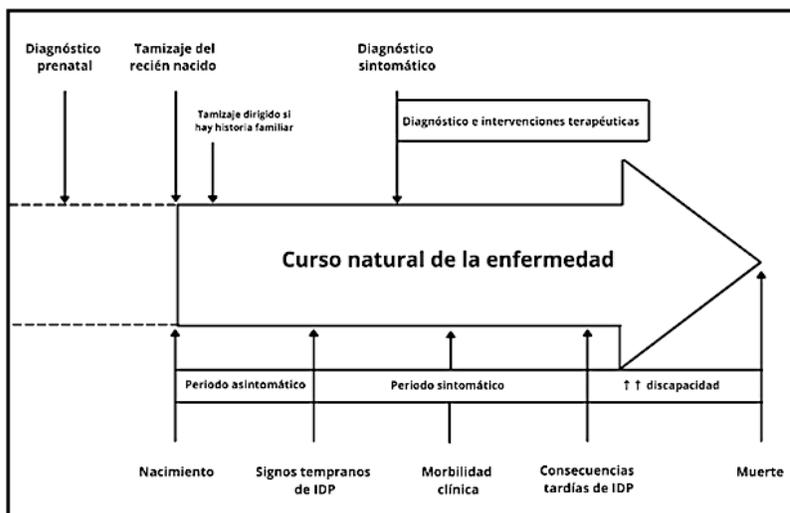


FIGURA 1.

El mayor desafío de la inmunología actual es establecer el diagnóstico de las IDP incluso antes del inicio de los síntomas clínicos, para así iniciar la terapia adecuada de forma

temprana, con el beneficio de prevenir las complicaciones y consecuencias de la enfermedad. Actualmente en varios países han introducido recientemente programas piloto de cribado neonatal, como es el caso de la inmunodeficiencia combinada severa (SCID), ataxia telangiectasia (AT) y algunas inmunodeficiencias humorales graves (7). En enero del 2021, la Organización Mundial de la Salud (OMS) por segundo año consecutivo, publica en la en la lista de enfermedades esenciales para diagnóstico In Vitro, una ampliación en IDP.

La complejidad del sistema inmune, genera un reto a la investigación continua, y hoy en día a través de los años se han creado innovadoras técnicas de secuenciación de nueva generación, secuenciación de exoma y genoma completo, lo cual ha permitido un acelerado desarrollo de la inmunología. Sin embargo, a pesar de estos avances, aún las enfermedades por inmunodeficiencia primaria, su diagnóstico es tardío, ya que muchos de los síntomas y signos tempranos, no son determinados por los profesionales en salud, y esto en consecuencia, está generando una importante morbimortalidad e impacto en el factor social y económico.

Generalmente, las manifestaciones clínicas tempranas de las IDP ocurren durante la niñez; sin embargo, pueden presentarse tanto en la segunda o tercera década de la vida, o incluso en pacientes mayores. Existen señales de alerta, las cuales inicialmente fueron definidas, hace más de quince años por Jeffrey Modell Foundations, en español “Modelo de Jeffrey” (8), y se han modificado en los últimos años por diferentes asociaciones, las cuales alertan sobre la sospecha de una enfermedad por inmunodeficiencia, así como factores clave en los antecedentes heredofamiliares, y el examen físico.

SEÑALES DE ALERTA DE LAS IDP PEDIÁTRICOS DE LA JEFFREY MODELL FOUNDATIONS.

La presencia de ≥ 2 de estos signos recomienda iniciar un estudio de IDP:

- ≥ 4 otitis de novo en un año.
- ≥ 2 sinusitis graves en un año.
- ≥ 2 neumonías en un año.
- ≥ 2 infecciones profundas, incluyendo la sepsis.

-
- ≥ 2 meses tomando antibióticos con pocos resultados.
 - ≥ 2 infecciones de tejidos profundos.
 - Abscesos profundos en órganos y o piel.
 - Candidiasis oral o cutánea persistente después del año de edad.
 - Requerimiento de cobertura antibiótica intravenosa para tratamiento de infecciones.
 - Historia heredofamiliar de inmunodeficiencia primaria.
-

Fuente: Elaboración propia

Los pacientes con errores innatos del sistema inmune se caracterizan por una predisposición a presentar con mayor frecuencia enfermedades infecciosas, con alto nivel de severidad; así como también pueden presentar enfermedades alérgicas, neoplasias, enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias. (9)

CLASIFICACIÓN ERRORES INNATOS DEL SISTEMA INMUNE.

La clasificación de las deficiencias del sistema inmune, se describen como primarias (IDP) o secundarias. Las IDP, son denominadas a su vez como errores innatos del sistema inmune, ya que son causadas por una disfunción inherente de este sistema y son de causa genética.

Dentro de la clasificación de las IDP la actualización, da una modificación de la estratificación de las 9 categorías descritas por la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS, siglas en inglés) del 2014, y se propone un algoritmo fenotípico de cada caso, con las manifestaciones clínicas y estudios especializados de laboratorio de cada una, para facilitar el diagnóstico y el abordaje de cada categoría. (10) Las 9 categorías generales estratificadas son:

1. Inmunodeficiencias humorales o deficiencias predominantemente de anticuerpos.
2. Inmunodeficiencias de células T o inmunodeficiencias combinadas.
3. Inmunodeficiencias combinadas con asociación a características sindrómicas.
4. Defectos del complemento.
5. Defectos fagocíticos.

6. Defectos de la inmunidad innata.
7. Enfermedades de disregulación inmune.
8. Trastornos autoinflamatorios.
9. Fenocopias de IDP.
10. Falla en la médula ósea.

Entre todas las inmunodeficiencias, las deficiencias de anticuerpos son las más frecuentes y comprenden aproximadamente del 70 al 75% de todas las IDP, alrededor del mundo (11), sin embargo, hay excepciones en algunos países, como es el caso de Costa Rica, en donde la Ataxia Telangiectasia es la IDP más frecuente. (12)

ENFERMEDAD PULMONAR EN EL PACIENTE CON INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA.

En los niños con IDP, la patología respiratoria es frecuente y contribuye significativamente en la morbilidad y la mortalidad. Los síntomas respiratorios recurrentes, son a menudo la primera característica de presentación, y son la segunda causa principal de muerte en la población de Estados Unidos. (13) Un estudio mundial reciente en agammaglobulinemia mostró que el 41% de las muertes se atribuyeron a enfermedad pulmonar aguda o crónica. (14) Además de estas infecciones respiratorias agudas, los pacientes tienen un mayor riesgo de manifestaciones no infecciosas a corto y largo plazo, como asma, bronquiectasias, enfermedad pulmonar intersticial, neoplasias malignas (linfoma en particular) y enfermedades autoinmunes. (14, 15)

Las complicaciones respiratorias, especialmente las infecciosas, se manifiestan predominantemente en los primeros años de vida, caracterizándose así con la recurrencia de infecciones de vía aérea, con evolución grave, y resistencia al tratamiento habitual. Mientras que las complicaciones y manifestaciones no infecciosas suelen aparecer durante la edad adolescente o adulta.

Aquellas relacionadas con procesos infecciosos, sean agudos (neumonías) o crónicos (bronquiectasias y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), están directamente asociadas al trastorno inmune de fondo, asociando así mayor riesgo de colonización, incremento en el tiempo de curación, con la consiguiente resistencia a antibióticos, a pesar

de brindar un tratamiento adecuado. Estudios recientes sugieren que 56% de los patógenos aislados son virus, 33% bacterias y 25% de coinfección. Además, se ha determinado que las infecciones gastrointestinales por agentes como *Giardia lamblia*, suelen alterar la microbiota intestinal aumentando el riesgo de infecciones respiratorias. (16,17,18)

La complicación pulmonar más prevalente asociada a infecciones crónicas en estos pacientes son las bronquiectasias, cuya forma de presentación se caracteriza por un patrón obstructivo. Estas se asocian con episodios repetidos de infección e inflamación, los cuales conllevan a destrucción y cicatrización, con daño consecuente de la vía aérea y del parénquima pulmonar. (16,19)

Por otra parte, las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) con patrón restrictivo suelen diagnosticarse en etapas posteriores, cuando la fibrosis pulmonar comienza a asociar hipertensión pulmonar, cor pulmonale e insuficiencia respiratoria progresiva.

Las neoplasias son una de las principales causas de muerte en IDP, donde existe mayor riesgo de linfoma y carcinoma gástrico en particular. En este tipo de pacientes se pueden presentar lesiones linfoides primarias del pulmón, como el linfoma de células B de bajo grado del tejido linfoide asociado a mucosas, otros linfomas no Hodgkin y el linfoma de Hodgkin. (20)

COMPLICACIONES PULMONARES POR CATEGORÍA DE INMUNODEFICIENCIA

- ***Inmunodeficiencias predominantemente humorales***

Las inmunodeficiencias predominantemente humorales representan clínicamente el grupo más grande e importante de las IDP. Los defectos más frecuentes son: deficiencia selectiva de IgA, deficiencia de subclases de IgG y deficiencia de anticuerpos específicos. Sin embargo, a pesar de que son frecuentes, generalmente se presentan clínicamente solo con síntomas leves, la enfermedad clínicamente más importante es la inmunodeficiencia común variable, que generalmente se presenta por síntomas infecciosos, especialmente del tracto respiratorio o gastrointestinal, pero comúnmente se asocia con un amplio espectro de diferentes enfermedades como complicaciones no infecciosas ⁽²¹⁾.

Las manifestaciones clínicas más comunes de las inmunodeficiencias humorales y combinadas con defectos de anticuerpos, son las infecciones recurrentes y prolongadas que afectan al tracto respiratorio. Estas infecciones se caracterizan por ser graves, persistentes, causadas por microorganismos inusuales, atípicos u oportunistas y recurrentes. Por lo general los síntomas clínicos suelen aparecer después de los primeros 6 meses de vida (tiempo que desaparece la IgG materna); La literatura confirma que, la historia clínica es el aspecto más importante para sospechar un diagnóstico de inmunodeficiencia humoral primaria. Por lo tanto, los pacientes de cualquier edad con infecciones recurrentes de las vías respiratorias superiores o inferiores, donde la frecuencia, la gravedad, el curso del patógeno aislado es inusual o fuera de contexto, deben ser investigados para detectar una posible inmunodeficiencia humoral o de otro tipo ⁽²²⁾.

Las neumonías no controladas y recurrentes en estos pacientes suelen conducir a cambios crónicos expresados por procesos pulmonares intersticiales o al desarrollo de bronquiectasias. El diagnóstico de deficiencias primarias de anticuerpos a menudo se retrasa, a pesar de la presencia de síntomas respiratorios crónicos ⁽²³⁾.

La neumonía recurrente es uno de los signos más frecuentes, importantes y característicos de las deficiencias humorales primarias. Las neumonías en las deficiencias de anticuerpos suelen ser causadas por bacterias encapsuladas: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, y *Estafilococo sp.*

Dado que las deficiencias primarias de anticuerpos suelen estar asociadas también con la producción deficiente de anticuerpos específicos después de la colocación de vacunas, los agentes etiológicos también podrían ser las infecciones prevenibles por vacunación, ejemplo *Bordetella pertussis*. Curiosamente, en la enfermedad temprana, *H. influenzae* y *S. pneumoniae* típicamente causan las exacerbaciones de los síntomas respiratorios, mientras que dentro de la progresión del daño pulmonar, las infecciones por *Pseudomonas* y *Staphylococcus aureus*, son más frecuentes y dominantes ⁽²⁴⁾. Se reporta la neumonía por *Mycoplasma pneumoniae*, como la causante de la neumonitis crónica en la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X ^(24, 25). Además de las bacterias, estos pacientes también tienen una mayor susceptibilidad a infecciones virales respiratorias. También hay algunas diferencias en el curso natural de infecciones particulares, por

ejemplo, en las infecciones por rinovirus, son frecuentes y prolongados; Las infecciones por virus varicela zoster, herpes simple y citomegalovirus son graves ⁽²⁵⁾.

Algunos patógenos oportunistas, ejemplo *Pneumocystis jirovecii*, *Mycobacterium tuberculosis*, son causantes de procesos infecciosos, en especial pacientes con deficiencias de anticuerpos. Este grupo de pacientes, las infecciones estafilocócicas recurrentes son muy típicas. Las neumonías en estos pacientes conducen a la formación de bronquiectasias y neumatoceles, que a la vez sirven foco para crecimiento de otras infecciones, especialmente hongos. Asociando y progresando a la vez con formación de abscesos pulmonares y empiema ^(26,27).

Existen varias diferencias entre las diversas formas de IDP humorales graves con respecto a la frecuencia, el tipo de síntomas y complicaciones respiratorias. Se reporta que hasta el 75-84% de los pacientes con inmunodeficiencia común variable han tenido al menos un episodio de neumonía característica antes del diagnóstico. En este grupo de pacientes asocian un mayor riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar crónica, el cual es mayor cuando el diagnóstico es tardío, asociado a un hallazgo característico que es la falla de progresar en el niño o niña.

La terapia apropiada que usa la sustitución de inmunoglobulinas y antibióticos generalmente conduce a una disminución significativa de la frecuencia y gravedad de las infecciones con un impacto significativo en la calidad de vida y el pronóstico de estos pacientes.

- ***Inmunodeficiencias combinadas y otras bien definidas.***

Las inmunodeficiencias combinadas de células T y B suelen representar formas muy graves de defectos inmunitarios, que requieren un diagnóstico rápido y un tratamiento adecuado. La enfermedad más importante de esta categoría de IDP es la inmunodeficiencia combinada severa (SCID), que es causada por defectos en casi 20 genes. Por otra parte, las inmunodeficiencias combinadas menos severas que SCID, se asocian típicamente con varias inmunodeficiencias sindrómicas complejas, como son las inmunodeficiencias con defectos de reparación del ADN ⁽²⁸⁾.

Los pacientes con inmunodeficiencias combinadas de células T y B tienen predisposición a infecciones causadas por patógenos intracelulares. La SCID presenta una emergencia inmunológica con presentación muy próxima. Una característica común de los bebés SCID es la falta de sombra tímica en la radiografía de tórax. El tracto respiratorio es el sitio más común de infecciones en SCID y los microorganismos más frecuentemente involucrados son *P. jirovecii*, citomegalovirus, adenovirus, virus parainfluenza tipo 3 y virus respiratorio sincitial (VRS) (28,29). Otro posible marcador de SCID es VRS crónico o bronquiolitis persistente. Las infecciones son graves, prolongadas y complicadas. La neumonía por *Pneumocystis*, inicialmente causa infiltrados intersticiales difusos, que progresan a infiltrados alveolares, los cuales pueden ser focales y asimétricos. Los virus respiratorios, en particular los paramixovirus y los adenovirus, son patógenos comunes. El tratamiento agresivo puede modificar el resultado, con una franca mejoría de la función respiratoria, al reducir la replicación viral y el daño pulmonar (29).

El síndrome de Hiper-IgE (HIES) (síndrome de Job) es una inmunodeficiencia combinada compleja. Hasta el día de hoy, se describe en la clasificación IUIS 2019, 10 genes que generan fenotipo HIES. Por lo general en estas, los síntomas pulmonares son muy frecuentes, y se manifiestan a una edad temprana del inicio de la enfermedad. Al principio, las infecciones sinopulmonares son causadas predominantemente por *S. aureus*, y una característica clínica típica de los tres tipos de HIES, es que sean neumonías recurrentes. La curación después de las infecciones suele ser aberrante y el resultado es la formación de bronquiectasias y neumatoceles, que se consideran el marcador patogénico, de la forma autosómica dominante de HIES (mutación STAT3). Los neumatoceles pueden estar ocupados por *Aspergillus* o *Scedosporium* y son difíciles de manejar y tratar. Los neumatoceles son inusuales en los niños y su aparición debe alertar a un diagnóstico inusual (30).

Los pacientes con síndromes de Hiper-IgM (HIMS) pueden tener distintas complicaciones infecciosas, según el tipo de antecedentes genéticos y el tipo exacto de síndrome. En la forma autosómica de HIMS se presenta como una IDP humoral típica y la forma ligada al cromosoma X muestra un espectro de patógenos similar al de los pacientes con inmunodeficiencias combinadas. La causa infecciosa subyacente de las neumonías incluye

bacterias encapsuladas, CMV, histoplasmosis y *P. jirovecii*, y en el caso de las neumonías micóticas son causadas por *Candida*, *Cryptococcus*, e *Histoplasma*.⁽³⁰⁾

También se puede observar neumonía y enfermedad pulmonar crónica, especialmente en los pacientes con deficiencias en la reparación del ADN, como son Ataxia Telangiectasia, síndrome de Bloom y síndrome de rotura de Nijmegen. Los pacientes con Ataxia Telangiectasia son susceptibles a infecciones víricas y bacterianas recurrentes, pero también tienen un mayor riesgo de diferentes neoplasias malignas, especialmente linforreticular. Debe tenerse en cuenta en estos pacientes, al indicar estudios de imagen, especialmente en aquellos con defectos de reparación de ADN, que corren riesgo y una mayor sensibilidad a la radiación ionizante, especialmente por malignidad. (29,30).

- ***Inmunodeficiencias fagocíticas***

Las enfermedades fagocíticas son causadas por la disminución del número y la disfunción de los fagocitos. Este grupo de IDP es bastante raro, sin embargo, se debe sospechar en aquellos pacientes que presenten formación recurrente o atípica de abscesos, ya sean en órganos o piel profunda, así como dermatitis crónica severa, infecciones micóticas persistentes o antecedente de desprendimiento tardío del remanente del cordón umbilical. La enfermedad más importante de esta categoría de IDP es la enfermedad granulomatosa crónica, que es causada por la incapacidad de los fagocitos para producir especies reactivas de oxígeno para la destrucción intracelular de microorganismos. Otro grupo importante de inmunodeficiencias fagocíticas se presenta por diferentes formas de neutropenia congénita, por ejemplo, la neutropenia congénita grave y neutropenia cíclica⁽³¹⁾.

Los pacientes con enfermedades fagocíticas tienen un mayor riesgo de infecciones respiratorias recurrentes. En la enfermedad granulomatosa, los patógenos más importantes son *S. aureus*, *Klebsiella*, *Aerobacter*, *Pseudomonas*, *Aspergillus*, y *Candida*. Las infecciones son difíciles de tratar, de resolución lenta y con frecuencia son recurrentes. La aspergilosis invasiva es la principal causa de mortalidad y morbilidad en la enfermedad granulomatosa crónica, lo que refleja el papel clave de los fagocitos NADPH oxidasa en la defensa del huésped contra hongos oportunistas. También se observa aspergilosis pulmonar junto con neumonía bacteriana recurrente, en pacientes con neutropenia

congénita grave. Sus incidencias se han reducido significativamente como resultado de la terapia con factor estimulante de colonias de granulocitos. Para el diagnóstico las técnicas de imagen muestran en las fases iniciales de la enfermedad, ciertos hallazgos, como opacidades nodulares, irregulares o consolidaciones segmentarias o lobulares o incluso hallazgos inespecíficos, o propios de ciertas infecciones; Como es el caso de *Aspergillus*, que tienen un aspecto típico en la tomografía mostrando un halo de atenuación en vidrio deslustrado que representa una hemorragia pulmonar, y conforme progresa, la cavitación puede desarrollarse dentro del tiempo con el "signo de la media luna de aire" en la radiografía (30,31,32).

- ***Inmunodeficiencias del complemento***

Se describe que son el tipo más raro de IDP, por lo que su diagnóstico puede ser tardío. Existe un mayor riesgo de infecciones piógenas, y se caracterizan por deficiencias de componentes tempranos de la vía clásica (C1-C4). Mientras que las deficiencias de los componentes terminales del complemento (C5-C9), están asociadas con una mayor susceptibilidad a *Neisseria sp.* La deficiencia de C3 da como resultado complicaciones graves como neumonía recurrente, principalmente por *S. pneumoniae*, así como meningitis y peritonitis. La presentación clínica específica del sistema respiratorio, se asocia con angioedema hereditario, que se manifiesta clínicamente por angioedemas recurrentes en diferentes partes del cuerpo. Y de estos son potencialmente mortales los angioedemas localizados en la laringe. La edad de aparición, la frecuencia de los ataques y los factores que desencadenan la inflamación de las vías respiratorias superiores varían entre pacientes. Su abordaje terapéutico debe ser urgente, para evitar sus complicaciones (32).

COMPLICACIONES NO INFECCIOSAS DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS.

Las complicaciones respiratorias no infecciosas de los errores innatos del sistema inmune, pueden ser el resultado de infecciones pulmonares recurrentes o son la consecuencia de la propia IDP. Las infecciones pulmonares bacterianas piógenas recurrentes provocan lesión de la pared bronquial, con el desarrollo de atelectasias y bronquiectasias. Por lo tanto, el desarrollo final de los cambios respiratorios crónicos son consecuencia de la interacción

de factores predisponentes de la inmunodeficiencia con los mecanismos resultantes de infecciones recurrentes (33).

- ***Bronquiectasias***

En general representan una consecuencia común de las infecciones crónicas no controladas de las vías respiratorias inferiores, sin embargo, las inmunodeficiencias primarias también constituyen una de las causas más importantes. Desafortunadamente, se diagnostican tarde y en la fase irreversible que conduce a la enfermedad pulmonar en etapa terminal ⁽³⁴⁾.

Las bronquiectasias suelen estar en los lóbulos medio o inferior. Parece que la mayoría de los pacientes hipogammaglobulinémicos padece el tipo leve de bronquiectasias. Se describe que esta complicación se presenta en el 17 al 76% de los pacientes con deficiencia de anticuerpos. Hasta el 73% de los pacientes con inmunodeficiencia común variable, desarrollan complicaciones pulmonares estructurales crónicas, de las cuales las bronquiectasias y el engrosamiento de la pared bronquial se detectan con mayor frecuencia. En forma más leve de IDP humorales, como deficiencia de IgA y deficiencias de subclases de IgG, la incidencia de bronquiectasias es mucho menor que en XLA o en la común variable (34,35). Cabe destacar que usualmente las bronquiectasias no se asocian con otras complicaciones, probablemente porque son consecuencia de infecciones recurrentes y no controladas, mientras que otras complicaciones no infecciosas son el resultado de una disregulación inmunitaria. En cuanto a las características clínicas de las bronquiectasias, en general son cilíndricas, bilaterales y difusas. Se encuentran con mayor frecuencia en los lóbulos medios o inferiores, y con menor frecuencia en el lóbulo superior. Observándose con mayor frecuencia, la bronquiectasia tubular (cilíndrica) que las de tipo varicoso y o quísticas. (33,35).

La presencia de bronquiectasias en el momento del diagnóstico predice un mal pronóstico. Según la literatura, es frecuente que se de un retraso en el diagnóstico en pacientes con bronquiectasias, significativamente mayor que en aquellos que no la tienen. Algunos autores sugirieron que la bronquiectasia secundaria a la IDP en la infancia no siempre es una condición progresiva y con el tratamiento adecuado, existe el potencial de retardar o prevenir la progresión de la enfermedad, recordando dentro de la historia clínica del

paciente, que la presencia de bronquiectasias, se asocia a una correlación significativa con el antecedente de neumonías (36).

Se describe que la mayoría de pacientes con inmunodeficiencia común variable, con bronquiectasias, tienen una deficiencia de vitamina D de leve a grave, y se ha asociado esta relación como un factor agravante para riesgo y la duración de las infecciones respiratorias, por lo que la suplementación de esta población es importante (36). Sin embargo, el tratamiento antibiótico agresivo, la fisioterapia y la terapia de sustitución con inmunoglobulinas, en dosis adecuadas son las estrategias preventivas más importantes. Se describe que estas terapias, pueden retrasar el desarrollo y también alterar el curso natural de las bronquiectasias, y cuanto antes se inicie la sustitución de inmunoglobulinas, menor probabilidad de desarrollo y necesidad de intervención quirúrgica invasiva (37).

- ***Enfermedades pulmonares intersticiales (EPI)***

Las enfermedades pulmonares intersticiales representan una de las complicaciones más importantes de las IDP. La aparición de los síntomas es tardía, y la presentación durante la infancia es rara. Las EPI son: la neumonía intersticial linfocítica, bronquiolitis folicular, enfermedad pulmonar granulomatosa, y neumonía organizada.

La bronquiolitis folicular, hiperplasia linfoide nodular, infiltrados linfoides reactivos, y neumonía intersticial linfocítica son todas formas de hiperplasia linfoide pulmonar, que se incluyen dentro del término genérico GLILD (enfermedad pulmonar intersticial granulomatosa linfocítica) (38).

GLILD, constituye una entidad específica, que se caracteriza por la combinación patológica de granulomas e hiperplasia linfoide. Es una complicación frecuente de la inmunodeficiencia común variable y constituye una importante causa de morbilidad y mortalidad.

La enfermedad estructural de las vías respiratorias y la enfermedad intersticial en las IDP, en especial en la IDCV, en general presentan características clínicas e inmunológicas diferentes, ya que la patogenia de estas dos entidades es distinta. Si bien la enfermedad estructural de las vías respiratorias es principalmente causada por el efecto acumulativo de infecciones recurrentes seguidas de la cicatrización posterior del tejido pulmonar, mientras

que la EPI, principalmente suele ser el resultado de una desregulación inmunitaria, aunque se describe, que se pueden combinar ambos factores causales.

La presencia de GLILD, constituye un factor de mal pronóstico, debido a que se asocia a una mayor prevalencia de trastornos linfoproliferativos, y neumonitis intersticial linfoide. Sin embargo, el tipo y la gravedad de las lesiones pulmonares no se correlacionan con el tipo de inmunodeficiencia ni con la gravedad. En cuanto a la presencia de granulomas, predominan a nivel pulmonar, así como también se pueden encontrar en otros órganos como la piel, el hígado, el bazo y el tracto gastrointestinal.

La etiología de las enfermedades granulomatosas aún se desconoce, sin embargo se describen diversos factores que pueden inducir el desarrollo de GLILD, y uno de los más relevantes es probablemente la infección por el virus del herpes humano tipo 8, así como otros menos frecuente como el virus Epstein Barr (VEB) y el CMV.

En cuanto al diagnóstico por técnicas de imagen, ciertas características sugestivas de GLILD, son la presencia de infiltrados intersticiales difusos en las radiografías simples de tórax, y hallazgos como consolidaciones, opacidades en vidrio deslustrado y anomalías reticulares en la tomografía de alta resolución (HRCT). Mientras que la presencia micronódulos pulmonares, linfadenopatía torácica, engrosamiento del tabique interlobulillar y consolidación pulmonar multifocal, son los hallazgos diagnósticos que confirman la presencia de GLILD ⁽³⁹⁾.

En el caso específico de los pacientes con IDCV y enfermedad granulomatosa, se describe que la presencia de esplenomegalia, linfadenopatía hiliar o mediastínica, y hallazgos de opacidades en vidrio esmerilado o nodulares en el parénquima pulmonar, por medio de estudios de imagen, más una confirmación de una reducción del número y función de las células T, por laboratorio, confirman el diagnóstico.

La anomalía inmunológica más común asociada con la EPI es la deficiencia de las subclases de IgG. Tanto en esta inmunodeficiencia, así como en otras deficiencias de anticuerpos, se han informado varios patrones histológicos, de los cuales se clasifican en:

1. Neumonía intersticial linfocítica (NIL).

2. Neumonía organizada (critogénica, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO)).
3. Neumonía intersticial granulomatosa.

Sin embargo, ninguna es característica de una inmunodeficiencia en específico, y en aquellos pacientes, especialmente con infecciones respiratorias recurrentes, la EPI es más prevalente de lo esperado, excepto en la mayoría de los pacientes con deficiencia de IgA, que pueden producir anticuerpos IgG, ya que son menos propensos a las infecciones bacterianas, por lo que complicaciones como bronquiectasias no es son tan comunes por ejemplo en XLA, siempre y cuando no se asocie con una deficiencia combinada con IgG₂ (40,41).

En cuanto a los pacientes con HIES, la EPI se caracteriza por el hallazgo clínico radiológico típico que son los neumatoceles, se describe como un signo de advertencia de HIES autosómico dominante y su presencia representa un foco potencial para el desarrollo de infecciones, especialmente micóticas.

- ***Tumores de las vías respiratorias en inmunodeficiencias primarias***

La malignidad es, después de las infecciones, la segunda causa principal de muerte en las EPI. La mayoría de los tumores entre el 30-60% aproximadamente se asocia con el virus de Epstein-Barr. En general, el riesgo de desarrollar neoplasias malignas varía del 1 al 25%, pero los niños con inmunodeficiencia común variable y síndrome de Wiskott-Aldrich tienen mayor riesgo. En general se puede discriminar entre las enfermedades linfoproliferativas benignas (hiperplasia linfoide parenquimatosa, hiperplasia folicularreactiva) y las malignas.

Las neoplasias pulmonares primarias, específicamente tumores sólidos, tales como el leiomioma y adenocarcinoma, se consideran una rara complicación de IDP. Los procesos neoplásicos asociados con mayor frecuencia son aquellos, que provocan compresión pulmonar debido a metástasis, por ejemplo, carcinoma gástrico (42).

Dentro de otras neoplasias, el timoma puede ocurrir en la inmunodeficiencia combinada y esta rara entidad se denomina Síndrome de Good. Este síndrome se presenta en 1 a 6% de los pacientes con inmunodeficiencias humorales primarias.

El linfoma pulmonar es una de las complicaciones más graves, el cual se asocia con ciertas IDP y en especial con la inmunodeficiencia variable común. Estos pacientes con frecuencia desarrollan enfermedad linfoproliferativa, como es la hiperplasia linfoide parenquimatosa y un alto riesgo de presentar linfoma maligno, dentro de estos el linfoma no Hodgkin, especialmente el linfoma de células B de alto grado, es más común que el linfoma de Hodgkin. Cabe resaltar que algunas afecciones benignas, como es la neumonía intersticial linfocítica, pueden progresar al desarrollo de un linfoma maligno ⁽⁴³⁾.

OTRAS COMPLICACIONES RESPIRATORIAS DE LAS IDP

En general se describe que los pacientes con inmunodeficiencias humorales, presentan con cierta frecuencia síntomas respiratorios alérgicos tal como, rinitis o asma. Así como en otras IDP, se han asociado con hipertensión pulmonar primaria severa ⁽⁴⁴⁾.

Otro síndrome de inmunodeficiencia que se ha descrito es la proteinosis alveolar, que caracteriza por la acumulación de surfactante pulmonar, insuficiencia respiratoria y aumento de infecciones debido a la inmunodeficiencia asociada. Este síndrome pertenece a la categoría de enfermedades fagocíticas y es el resultado del catabolismo alterado del surfactante en los macrófagos alveolares. Puede ser adquirido (debido a autoanticuerpos contra GM-CSF) o congénito causado por mutaciones en CSF2RA, que codifica el receptor GM-CSF α proteína. Por lo tanto, estos pacientes tienen una mayor susceptibilidad a los patógenos microbianos oportunistas y una mayor mortalidad por infecciones no controladas.

En general, un retraso en el diagnóstico y mayor progresión de las complicaciones estructurales e intersticiales, pese a la terapia con inmunoglobulinas aparentemente óptima, conllevan a la evolución de la enfermedad pulmonar en etapa terminal con el desarrollo de cor pulmonale e insuficiencia respiratoria, las cuales constituyen una de las causas más comunes de morbilidad en pacientes con inmunodeficiencias primarias humorales ⁽⁴⁵⁾.

ABORDAJE Y MANEJO

El seguimiento de pacientes con IDP con afectación pulmonar depende de factores como: tipo de IDP, condiciones clínicas y la edad. Actualmente no existen protocolos para evaluar el seguimiento del estado respiratorio y la enfermedad pulmonar específicamente para pacientes con IDP. Sin embargo, se ha sugerido que los pacientes deben ser evaluados al menos una vez cada 6-12 meses con una historia clínica y un examen físico completos como mínimo. Internacionalmente, dependiendo del centro en cuestión, se recomienda como rutina de seguimiento: evaluar por predictores extra pulmonares de enfermedad granulomatosa intersticial (esplenomegalia, autoinmunidad, enfermedad hepática, tipificación por citometría de flujo de células B), realizar espirometría antes y después de administración de broncodilatadores con eventual prueba de provocación con metacolina al diagnóstico y medición de la capacidad de difusión pulmonar (DLCO) anualmente, análisis de gases en sangre según sea necesario, tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) al diagnóstico y luego cada 5 años, ajustes de la terapia de IGIV, profilaxis antibiótica y/o valorar la necesidad de rehabilitación pulmonar y entrenamiento, con seguimiento de complicaciones mediante resonancia magnética (RMN) pulmonar. (46,47)

En caso de infección aguda, la recomendación actual es enviar un estudio de esputo o realizar un lavado broncoalveolar para un diagnóstico microbiológico preciso y administrar un ciclo de antibióticos orales de amplio espectro mientras se obtiene el resultado, eligiendo el agente farmacológico tomando en cuenta antecedentes de alergia, evidencia de resistencia y eventual profilaxis. La radiografía de tórax solo está indicada si se sospecha afectación pulmonar aguda. Por otro lado, si existe clínica sugestiva de enfermedad pulmonar obstructiva se debe indicar tratamiento combinado de esteroides/LABA y si existen bronquiectasias documentadas se podría indicar azitromicina o claritromicina profiláctica. Además, se recomienda rehabilitación pulmonar y entrenamiento físico. El lavado broncoalveolar se ha documentado como un complemento terapéutico al ejercer una función mecánica en algunos pacientes con bronquiectasia. (48)

Particularmente, si existe sospecha de EPI se debe enviar una prueba de marcha de 6 min como prueba de ejercicio de primera elección, se debe repetir el TCAR en caso de no tener uno reciente, realizar una broncoscopia para enviar muestra a microbiología y citología de

LBA, se considera una biopsia transbronquial o mediastinoscopia si se debe descartar una enfermedad linfoproliferativa, así como biopsia de pulmón abierto o VATS si se debe establecer un tratamiento específico. Los pacientes asintomáticos pueden mejorar solo con la terapia con IGIV siempre a los niveles mínimos más efectivos, incluso sin una biopsia previa y si existen bronquiectasias concomitantes, se indica azitromicina profiláctica. Los pacientes sintomáticos deben iniciar prednisona a 20-40 mg como terapia inicial. (49,50)

En conclusión, las manifestaciones pulmonares son frecuentes en personas con IDP. Sin embargo, la evolución, el pronóstico y el abordaje de estas patologías a largo plazo no son bien conocidos y no se encuentran estandarizados. Proporcionar un seguimiento longitudinal amplio e interdisciplinario ayudaría a evaluar el desenlace a largo plazo de las comorbilidades respiratorias con el fin de optimizar recomendaciones actuales. Una evaluación oportuna y un inicio de tratamiento temprano, tanto preventivo como terapéutico, permitirá mejorar el desenlace de estas manifestaciones pulmonares en pacientes con IDP. (51,52)

JUSTIFICACIÓN

Generalmente las manifestaciones clínicas tempranas de los errores innatos de la inmunidad, ocurren durante la niñez, pero algunas también podrían encontrarse entre la segunda y tercera década de la vida. El diagnóstico temprano se asocia a un mejor pronóstico y a mejores estrategias terapéuticas, sin embargo, actualmente sigue siendo un gran reto diagnosticar a los pacientes previo a la presentación clínica de estas deficiencias. Las diferentes etiologías y características de este grupo de enfermedades se suman a la falta de consenso con respecto a la estrategia de monitoreo de los pacientes; y esto culmina en complicaciones como neumonías a repetición, cambios estructurales en el parénquima pulmonar, enfermedad pulmonar crónica, entre otras.

Agilizar la detección temprana de las enfermedades pulmonares asociadas a IDP, permitirá a su vez el seguimiento óptimo y reducción de la morbilidad y mortalidad.

En Costa Rica, son pocos los estudios en esta población, y por esta razón, se realiza este protocolo de investigación, basado en la recolección y análisis de una muestra de este grupo de pacientes, con el beneficio de obtener un mejor entendimiento de las diferentes manifestaciones respiratorias asociadas a las inmunodeficiencias primarias, y así documentar el estado actual de su seguimiento, con el fin de continuar creando protocolos nacionales de manejo, basados en lo que recomiendan las guías y la literatura internacional, con el fin de mejorar la calidad de vida de esta población costarricense.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Caracterizar las manifestaciones pulmonares de los pacientes con diagnóstico de IDP que se encuentran vivos y en control HNN durante el año 2020 (01 enero 2020 al 31 diciembre del 2020) .

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- A. Caracterizar a los pacientes con IDP mediante variables sociodemográficas y de salud
- B. Describir los factores de riesgo para patología respiratoria de la población en estudio.
- C. Caracterizar los métodos diagnósticos utilizados para definir la patología pulmonar de la población en estudio
- D. Caracterizar los tratamientos recibidos por los pacientes en la población de estudio a lo largo de su evolución clínica.
- E. Caracterizar las complicaciones y exacerbaciones pulmonares más relevantes de los pacientes inmunodeficientes.

PACIENTES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Este es un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional de una serie de casos de pacientes con diagnósticos de errores innatos del sistema inmune, tratados en el Hospital Nacional de Niños, durante el tiempo antes estipulado. La información se obtuvo mediante la revisión de expedientes (físicos y digitales) y los correspondientes registros de laboratorio.

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Este es un estudio retrospectivo observacional del “*Análisis y Diagnóstico de las Manifestaciones Pulmonares de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños*”, que cumplan con los criterios de inclusión y de exclusión.

Grupos etarios participantes:

- Niños de 1 a 12 años.
- Adolescentes de 12 a 17 años.
- Adultos jóvenes de 18 a 35 años.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Incluido en el estudio CEC-HNN-024-2017.
2. Vivo en el momento de la recolección de datos (basado en Registro Nacional).
3. Diagnóstico posible/ probable/ definitivo de IDP

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Menos del 80% de los datos en el expediente.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

De un total de 165 pacientes basado en el último registro de IDP que se realizó en Costa Rica, se incluye en el presente estudio un total de 70 pacientes, se excluyeron por fallecimiento, otros diagnósticos (osteopetrosis) y menos del 80% de los datos, un total de 95 pacientes. (Estudio CEC-HNN-024-2017. Gabriela Ivankovich-Escoto, MD, MSc, Oscar Porras MD, PhD. Primary Immunodeficiency and related malignancy from the Costa Rican Registry. *Pediatric Immunology & Rheumatology Department, National Children's Hospital "Dr. Carlos Saénz Herrera", Caja Costarricense de Seguro Social, Costa Rica.*)

DEFINICIONES OPERATIVAS

- *Aparente enfermedad pulmonar:* Paciente el cual presenta clínica característica de enfermedad pulmonar, recibe tratamiento con esteroides inhalados de forma crónica, entre otros tratamientos, asocia exacerbaciones respiratorias, sin embargo, no tiene los estudios que confirmen la presencia de una enfermedad pulmonar en específico.
- *Enfermedad pulmonar:* Paciente que presenta clínica característica de enfermedad pulmonar, recibe tratamiento con esteroides inhalados de forma crónica, entre otros tratamientos, asocia exacerbaciones respiratorias, y tiene los estudios que confirman la presencia de una enfermedad pulmonar en específico.
- *Sin enfermedad pulmonar:* Paciente el cual no tiene clínica, ni tratamiento para una exacerbación o patología respiratoria, ya sea por proceso agudo o crónico.

MÉTODO PARA EL ANÁLISIS DE DATOS

Para el análisis descriptivo se utilizaron medidas de tendencia central (media, mediana y frecuencias), como medidas de dispersión de datos (desviación estándar rangos y cuartiles), esto con el fin de describir a la población.

A su vez, se obtuvieron pruebas de significancia estadística para diferencia entre medias utilizando la prueba de t-student para variables continuas con un nivel de significancia de <0.05 , y su respectivo intervalo de confianza de 95%. Además, se aplicó en el caso de las

tablas de contingencia, la prueba exacta de Fisher, y se consideró como significativo el 5%, aunque se anotan las significancias al 10% de forma indicativa.

La razón de prevalencia y el odds ratio de prevalencia se obtuvo utilizando tablas de contingencia (2 x 2) para cada una de forma independiente.

Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión, para las variables cuantitativas y distribuciones de frecuencia para las variables cualitativas. Los programas de cómputo utilizados para el análisis fueron Microsoft Excel. El software estadístico utilizado fue el R versión: 4.1.0. (2021/05/18) y el paquete epitools (Epidemiology tools) versión: 0.5-10.1 (2020-03-22). Tanto R como epitools con licencia abierta GNU (General Public License).

Previo al análisis estadístico todos los datos almacenados fueron sometidos a revisión con el fin de asegurar la calidad de los datos. Se eliminaron aquellos individuos que no cumplieron con al menos el 80% de los datos disponibles.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del HNN con el código CEC-HNN-009-2021 (se adjunta nota de aprobación, COM-I: Anexo 1). Se respetaron todos los principios bioéticos estipulados en el informe de Belmont, como dictan las Buenas Prácticas Clínicas y se cumple lo que dicta la Ley 9234 “Reguladora de la investigación biomédica” y su reglamento en Costa Rica.

CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

- *Principio de autonomía:* Se respetará el principio de autonomía de los pacientes. La autonomía expresa la capacidad que tiene cada paciente para darse normas o reglas a sí mismo sin influencia de presiones externas o internas. El presente estudio se enfocará en la valoración de expedientes de pacientes de manera descriptiva y retrospectiva, sin alterar, de tal modo, la evolución clínica de pacientes, por tanto, no se aplicará el consentimiento informado.
- *Principio de justicia:* Se refiere al trato equitativo del paciente, con la finalidad de disminuir situaciones de desigualdad. Se observará si a los pacientes que presentan manifestaciones de la patología en estudio se abordaron bajo las mismas condiciones de acuerdo a los profesionales de salud, métodos diagnósticos y de infraestructura disponible al momento de su atención.
- *Principio de beneficencia* Este principio corresponde a la obligación que tenemos como investigadores y como médicos a actuar en beneficio de nuestros pacientes, promoviendo sus intereses y suprimiendo prejuicios. Se procura con este estudio determinar información que traerá beneficio a futuros pacientes con la misma patología. El paciente no se ve beneficiado directamente por la investigación, pero tampoco se le hará un daño con fines investigativos. Por medio de este estudio se pretende obtener información retrospectiva, necesaria para realizar cambios en el abordaje de este grupo de pacientes, documentando potenciales factores de riesgo modificables a una etapa temprana, para así mejorar la calidad de vida de estos niños y niñas.

- *Principio de no maleficencia:* Este principio corresponde a abstenerse de realizar acciones que puedan causar daño o perjudicar a los pacientes. En este estudio no se realiza ningún tipo de intervención directa. La participación en la investigación acarrea un riesgo mínimo similar al de no participar en la investigación por lo que no se hará daño a los participantes con fines investigativos.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Esta investigación no contó con medios de financiamiento externo y no representó gastos adicionales para la institución Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) ni para el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” dado que consistía únicamente en una revisión de expedientes clínicos/electrónicos y registros de laboratorio y gabinete. Los gastos de papelería, impresión, así como los de presentación de resultados fueron cubiertos en su totalidad por los investigadores.

RESULTADOS

Un total de 70 pacientes diagnosticados con errores innatos de la inmunidad, correspondientes a el Servicio de Inmunología y Reumatología Pediátrica (SIRP) del Hospital Nacional de Niños, Doctor Carlos Sáenz Herrera.

Los pacientes se clasificaron por grupos según tipo de IDP y fenotipo, bajo el sistema de clasificación internacional más reciente de las inmunodeficiencias primarias, la IUIS 2019.

El cuadro #1, muestra que la mayoría de pacientes (54%, n.38) su diagnóstico corresponde a inmunodeficiencias combinadas con asociación a características sindrómicas.

Con respecto a la distribución de los pacientes según fenotipo de IDP, como muestra el cuadro #2; predomina con un 41% (29) pacientes de la muestra con diagnóstico de Ataxia Telangiectasia, un 17% (12) pacientes con agammaglobulinemia ligada al X, y un 7% (8) de la población con Síndrome de DiGeorge. De las menos frecuentes con menos de 1% (1) se describe Síndrome Wiskott Aldrich, deficiencia selectiva de IgA y neutropenia idiopática.

Con respecto a la distribución por sexo, se muestra en el cuadro #3 y gráfico #1, que el 64% corresponde a sexo masculino y un 36% sexo femenino. En el gráfico #2, se muestra que un 27% (19) de los pacientes, tienen antecedentes heredofamiliares de IDP, de los cuales se describen, en 5 pacientes con deficiencias fagocíticas, 4 pacientes con inmunodeficiencias combinadas con asociación a características sindrómicas, 7 pacientes con inmunodeficiencias humorales y en los 3 pacientes con inmunodeficiencia combinada severa.

La distribución de los pacientes por provincia, representado a su vez en los gráficos #3 y #4, el 40% (28) pacientes son de la capital, un 20% (14) de Puntarenas, un 13% (9) de Cartago, un 10% (7) de Alajuela, un 7% (5) de pacientes de Heredia, con menor porcentaje las provincias de Guanacaste y Limón, con un 6% y 4% respectivamente.

Con respecto a los grupos de edad, representado en el cuadro #4, se clasificó por 4 grupos de 0 a 5 años, 6 a 12 años, 13 a 17 años y más de 18 años, mostrando que un 54% (38) pacientes corresponden a la mayoría con edades entre 6 y 12 años. Datos importantes se

representan en el gráfico #5, donde se compara la distribución de los pacientes según edad con enfermedad pulmonar, mostrando que la edad media de presentación corresponde a los 13 años, y el promedio de 15 años.

La población en estudio se clasificó con respecto a enfermedad pulmonar en 3 categorías, con aparente enfermedad pulmonar, con enfermedad pulmonar y sin enfermedad pulmonar. El cuadro #5 y #6, describe que el 35,7% (25) de los pacientes presentan aparente enfermedad pulmonar, el 27,1% (19) tienen diagnóstico de enfermedad pulmonar, y un 31,1% (26) sin enfermedad pulmonar.

En el cuadro #7, se representa de todas las IDP, en las inmunodeficiencias combinadas severas, el inicio de los síntomas corresponde a una edad de presentación más temprana, con una edad media de menos de los 2,3 años. En todas las IDP, el diagnóstico confirmatorio por inmunología se dio entre 1 a 2 años posterior a la sintomatología, con una confirmación molecular estimada de más del 50% de los casos según tipo de IDP.

Al realizar un cruce de variables, con respecto a los resultados del cuadro #8 y #9, para evaluar los distintos factores de riesgo y su posible impacto en el diagnóstico y desarrollo de enfermedad pulmonar a corto y largo plazo en pacientes con IDP, se documentó que solo 6 pacientes (8.9%) documentaron familiares de primer o segundo grado con algún antecedente personal de IDP sin establecer una relación significativa (OR = 1.55, IC 95% 0.48-5.04, p=0.5). De igual manera, no se logró determinar una asociación significativa entre la presencia de antecedentes heredofamiliares de asma, rinitis y/o atopia y el desarrollo de patología pulmonar en nuestra población de estudio (OR = 0.61, IC 95% 0.2-1.86, p=0.4).

El impacto de los factores ambientales, tales como el fumado pasivo y la exposición a humo de leña, sí demostraron tener una asociación significativa al 10% o indicativa con el desarrollo de enfermedad pulmonar crónica (OR = 3.11, IC 95% 0.93-10.40, p=0.09), donde los pacientes expuestos a estos factores poseen aproximadamente 3 veces más riesgo de desarrollar neumopatía crónica que los pacientes con IDP que no presentaron exposición a ellos. De la misma manera, el único factor de riesgo relacionado con antecedentes personales patológicos que demostró tener una relación significativa al 10% fue la

presencia de trastorno neuromuscular (OR = 0.33, IC 95% 0.10-1.07, p=0.09), y al tener el IC que va de 0.1 a 1.07, podríamos decir que no se descarta que podría tener un riesgo incremental, para presentar la enfermedad, pero se requiere de una muestra mayor para profundizar.

En cambio, factores de riesgo como antecedentes personales patológicos como enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) o disfagia (OR= 1.22, IC 95% 0.40-3.71, p=0.7) y falla para progresar (FPP) o desnutrición proteico calórica (DPC) (OR= 1.22, IC 95% 0.40-3.67, p=0.7) no demostraron una asociación significativa. En el caso de cardiopatía (OR= 1.2, IC 95% 0.21-6.84, p=1) y de displasia broncopulmonar (DBP) o prematuridad (menor a 37 semanas de edad gestacional), no se logró determinar ninguna asociación entre los padecimientos con el desarrollo de neumopatía crónica.

Con respecto a las complicaciones asociadas a la enfermedad pulmonar en inmunodeficiencias primarias, no se logró establecer una relación de la vacunación, en particular de las complicaciones posteriores a vacunas de virus vivos, ya que durante el estudio únicamente se documentó 1 paciente (1.4% de la muestra total) con IDP que asoció dichas manifestaciones. De igual manera, los internamientos prolongados o las infecciones recurrentes en pacientes con neumopatía diagnosticada no presentaron una asociación estadísticamente significativa para nuestra población de estudio (OR= 1.34, IC 95% 0.37-4.82, p=0.7). Sin embargo, surge la interrogante de si dicha ausencia de asociación se debe al pequeño porcentaje de pacientes en la población del estudio con IDP los cuales sí contaban con estudios diagnósticos propiamente dichos para definir su neumopatía crónica.

La única complicación de neumopatía crónica con asociación significativa al 10% (o indicativa) en pacientes con IDP fue la infección por gérmenes oportunistas (OR= 3.19, IC 95% 0.96-10.66, p=0.09), la cual es una manifestación clínica con amplia evidencia de asociación con IDP y que debe generar sospecha diagnóstica en cualquier paciente, que reúna las características sugestivas de IDP, ya que el análisis demuestra que dado que el límite inferior es muy cercano a 1 y el superior supera a 10, y junto con la significancia del 10%, estamos en presencia de una relación aún más segura. La presencia de este tipo de infecciones se asocia con hasta 3 veces mas riesgo de presentar enfermedad pulmonar

crónica, por lo que siempre debe tomarse en cuenta tanto al diagnóstico como al seguimiento.

En cuanto a los resultados de la evaluación del tratamiento, se realizó comparación del tratamiento recibido según pacientes con aparente enfermedad pulmonar y sin enfermedad pulmonar, dentro de los cuales habían recibido como terapia uso de esteroides inhalados (beclometasona, fluticasona u otro), profilaxis antibiótica (TMP-SMX, claritromicina, fluconazol, itraconazol u otro), comparando así con la edad media de inicio, según tipo de IDP, específicamente en los pacientes con aparente enfermedad pulmonar que corresponden a un 35,7% de la muestra, un 64% (16) de estos reciben tratamiento con algún esteroide inhalado, especialmente iniciados a la edad según la media de 7 años, a su vez el 56% (14) reciben profilaxis antibiótica y un 32% (8) tratados con gammaglobulina, en ambos tratamientos la edad media de inicio fue a los 5 años, ningún paciente con aparente enfermedad pulmonar fue tratado con trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH). En cuanto a los 27% (19) pacientes con enfermedad pulmonar diagnosticada, un 68% (13) reciben tratamiento con algún esteroide inhalado, los cuales se iniciaron a una edad similar, según la media de 6,6 años, un porcentaje alto del 79% (15) de los pacientes, es decir casi la mayoría, reciben profilaxis antibiótica, con una edad de inicio de 6 años aproximadamente, en rangos generales según tipo de IDP, un 47% (9) son tratados con gammaglobulina, y de este grupo de pacientes, se encuentra en 1 de ellos que recibió trasplante con células madre hematopoyéticas (TCMH).

En el cuadro #12, se documenta que un 63% de los pacientes se manifiestan antes del diagnóstico de la IDP, con infecciones asociadas a las vías aéreas superiores (IVRS) tales como otitis medias agudas y sinusitis, la cuales predominaron en los pacientes con inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas, correspondiendo a 26 de 38 pacientes con este diagnóstico en total. El segundo grupo más frecuente de manifestación se documentó en un total de 37% (26) aquellos cuyo diagnóstico fue asma, la tercer categoría con un 28,5% (20) pacientes presentaron neumonía, presentándose frecuentemente en diagnósticos de inmunodeficiencias humorales, y la manifestación menos frecuente se da en el grupo de bronquiectasias un total de 5,7%.

El cuadro #13 muestra la distribución según clasificación en aquellos exámenes y/o estudios que eran realizados de seguimiento (períodos desde 6 meses a 1 año), sólo al diagnóstico o nunca fueron realizados, de los cuales se subdividieron según: la evaluación clínica, el monitoreo de laboratorios, test de función pulmonar y estudios de imagen. Y por frecuencia se documenta que al total del 100% de los pacientes se da de seguimiento con historia clínica y examen físico, sin embargo, en nuestro estudio no se contemplaron ciertos signos característicos y específicos a evaluar de neumopatía crónica, como por ejemplo acropaquias u otros, que según lo que se revisó, no se documentaba por escrito en todas las consultas de seguimiento. El historial de infecciones, resalta con un 58% (41) de la población, sólo se realizó durante el diagnóstico, y en 40% (28) sí se da de seguimiento, especialmente correspondiente a la gravedad y diagnóstico de IDP; sin embargo se puede resaltar que con frecuencia se deja de dar un monitoreo del historial de infecciones, especialmente por lo que se documentó al revisar los expedientes, que en la mayoría de los pacientes se da una variabilidad de policonsultas en áreas de salud, citas de control en especialidades del HNN y manejo en servicio de emergencias o hospitalización del mismo centro.

En cuanto a estudios de laboratorio, el monitoreo por gasometría arterial, para evaluación de la difusión y equilibrio ácido base, se realizó en el 35% de la población, correspondiendo a un grupo de pacientes que ameritaron hospitalización, por un proceso agudo de infección. En el 48% de los pacientes se indicaron cultivos de esputo o estudios respiratorios de paneles moleculares, mediante técnicas de PCR, realizado durante el diagnóstico de una exacerbación y en menos del 1% de la población se indican como estudios de monitoreo. Se documenta que, en la evaluación de pruebas para test de función pulmonar, específicamente espirometría y pruebas de función pulmonar, son estudios en los que en un 90% y 77% respectivamente nunca fueron realizados. En un 15% (11) de los casos se evaluó función pulmonar y se realizó espirometría en un 6% (8), ambos estudios fueron realizados especialmente en pacientes con edades de más de 13 años.

El estudio por técnicas de imagen, un 88% (62) de los pacientes nunca se han realizado una RMN, un 70% (49) nunca se realizaron un TAC de tórax, un 67% nunca se realizó una broncoscopia o estudio citológico y cultivos por lavado broncoalveolar y sólo un 41% (29) de los pacientes tenían un ecocardiograma como estudio, especialmente cuando se realizó el

diagnóstico de patologías como el Síndrome DiGeorge, agammaglobulinemia ligada al X e inmunodeficiencia combinada severa (SCID).

En el cuadro #14, con respecto a las manifestaciones de enfermedad pulmonar en pacientes con IDP (n=42), estas se clasificaron según su etiología en afectaciones de vía aérea, de parénquima, vascular, pleural y sin clasificación. En nuestra investigación se documentó que el 47,6% de los pacientes presentó una enfermedad pulmonar sin clasificación, ya que, según su definición, los pacientes con enfermedad pulmonar aparente no poseen estudios de imagen o funcionales que permitan clasificar objetivamente dicha neumopatía y existen casos particulares de niños cuya patología aún se encuentra en estudio.

En este grupo de pacientes, se documentó que 40,4% presentó afectación de la vía aérea, ya fuese por patologías con patrón obstructivo como asma o bronquiectasias, manifestaciones que son sumamente frecuentes en este tipo de pacientes. Por otro lado, 35,7% de los pacientes asoció algún tipo de manifestación causada por patologías propias del parénquima pulmonar y un único paciente (2,3%) presentó un caso documentado de patología pleural. En nuestra investigación no se reportaron casos de neumopatía asociada a etiología vascular. Cabe descartar que las manifestaciones pulmonares en este subgrupo de pacientes con enfermedad pulmonar (aparente o diagnosticada) no son excluyentes, por lo que múltiples pacientes asociaron distintos tipos de etiologías.

Se documenta en el cuadro #15, el grupo de pacientes que presentaron manifestaciones de enfermedad pulmonar. Se documentó que 78,5% (n=33) pacientes presentaron algún tipo de complicación de su patología crónica durante el período del 01 de enero del 2019 al 30 de mayo del 2021. Estas complicaciones se clasificaron en complicaciones infecciosas, de enfermedad pulmonar estructural, malignidad y manifestaciones no clasificables. Se documentó que la mayoría de los pacientes (63,3%) presentó algún tipo de complicación infecciosa, como neumonías o infecciones de vías aéreas inferiores, registradas generalmente mediante visitas al servicio de emergencias o inclusive, en algunos casos, ameritando hospitalización.

Además, se registraron 15 pacientes (45,5%) que manifestaron complicaciones a nivel de enfermedad pulmonar estructural, como por ejemplo exacerbaciones asmáticas.

Particularmente, se registraron los casos de 2 niños (6%) los cuales se encontraban completando estudios por malignidad pulmonar y 11 pacientes (33,3%) con complicaciones no clasificables, como pacientes que ameritaron oxigenoterapia o fisioterapia de tórax. Es importante mencionar que las complicaciones documentadas en esta población de pacientes no son excluyentes, por lo que múltiples pacientes acudieron al servicio de emergencias o a consulta médica en distintas ocasiones por múltiples etiologías.

En el cuadro #16, la distribución de los pacientes con errores innatos del sistema inmune, y el número de consultas tanto en áreas de salud, como servicios de emergencias por exacerbaciones pulmonares, del período del 1° de enero del 2019 al 30 de mayo del 2021. El año del 2020, varió considerablemente, debido a la pandemia mundial por el virus SARS CoV 2. Resulta importante documentar de manera general, que cerca de un 52,4% (36) de nuestra población, consultó en más de dos ocasiones por exacerbaciones de causa infecciosa, de los cuales sólo 9 (12,8%) pacientes del 100%, tuvieron COVID positivo. En cuanto a las exacerbaciones no infecciosas, especialmente tratados como exacerbaciones asmáticas, del total de 70 pacientes, un 31% consultaron al menos una vez durante este período.

DISCUSIÓN

Las IDP son un grupo de enfermedades que se caracterizan por alteración en la inmunidad celular (linfocitos T) y humoral (linfocitos B) específica o en los mecanismos de defensa del huésped (células fagocíticas, citoquinas, proteínas del complemento, entre otros). Estos desórdenes en el sistema inmune no solo causan una susceptibilidad incrementada a las infecciones, sino que asocian un mayor riesgo de desarrollo de enfermedades autoinmunes, riesgo de enfermedades neoplásicas y malignidad. (53-54)

Con respecto a su distribución por sexo, según se reporta en la literatura, demuestran un gran predominio masculino (60-80%), con una relación 5:1 con respecto a las mujeres. (55,56,57). En este estudio la relación hombre: mujer fue de 2:1.

Las manifestaciones clínicas ocurren frecuentemente en los primeros cinco años de vida; no obstante, pueden presentarse a cualquier edad, incluida la edad adulta (58,59). En este protocolo de investigación se confirma una edad similar de inicio de manifestaciones, siendo la media de los 6 años de edad, no obstante, aquellas inmunodeficiencias graves, que presentaban asociación con AHF de IDP, como fue el caso de las tres hermanas con diagnóstico de SCID, el diagnóstico fue al nacimiento; y antes del año de edad en el caso de las inmunodeficiencias celulares; en las demás IDP sucedió en etapas más tardías de la infancia, pero la mayoría antes de los cinco a seis años de edad, tal y como se reporta en la literatura.

La edad de diagnóstico de las inmunodeficiencias ocurre en promedio entre uno y dos años después de iniciados los síntomas; sin embargo, las inmunodeficiencias celulares se diagnostican de forma más temprana por la severidad de la sintomatología, que puede iniciar desde los primeros días de vida con infecciones severas que ponen en riesgo la vida, mientras que las inmunodeficiencias humorales y los defectos fagocíticos tienen una edad de inicio variable, que puede ir desde la infancia temprana hasta la edad adulta. La edad de diagnóstico de la IDP es variable; la mayoría de estudios latinoamericanos, reportan como el promedio de diagnóstico entre los 4,3 años después de iniciados los síntomas. (60,61), lo que refleja la escasa información adecuada de las inmunodeficiencias que tiene

el área médica. En el presente proyecto la edad en promedio desde el inicio de los síntomas al diagnóstico de IDP fue más temprana: 2,5 años.

Existen factores que se asocian a un incremento en el riesgo de enfermedad pulmonar, en este estudio se evaluaron aquellos descritos en la literatura, como son antecedentes heredofamiliares, ambientales y patológicos, como es el caso de las cardiopatías. En nuestra población se documentó en que en sólo el 10% (7) de la población asociaban alguna de ellas, especialmente en los pacientes con diagnóstico de Síndrome de delección del cromosoma 22q11 (DiGeorge), SCID, y en un paciente con deficiencia fagocítica, presentándose en tres de ellos tetralogía de fallot, en dos comunicación interventricular, en uno con comunicación interauricular, y otro con ductus permeable. De estos 7 pacientes, en 2 se confirmó enfermedad pulmonar y en 3 de ellos cursan con sintomatología, sin embargo, no cuentan con estudios que confirmen la presencia de patología pulmonar.

Es importante resaltar el impacto de los factores ambientales, tales como el fumado pasivo y la exposición al humo de leña, los cuales demostraron tener una asociación significativa o indicativa con el desarrollo de enfermedad pulmonar crónica (OR = 3.11, IC 95% 0.93-10.40, p=0.09). Esto se resalta en las últimas guías que se reportan a nivel internacional de enfermedad pulmonar en pacientes con inmunodeficiencias, donde se describe que la exposición al humo del cigarrillo, además del aumento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y malignidad, aumenta la susceptibilidad a infecciones pulmonares bacterianas y micobacterias. Específicamente el humo de tabaco afecta negativamente la función ciliar del epitelio del tracto respiratorio, así como la función antimicrobiana de los leucocitos. Por lo que un asesoramiento temprano y agresivo sobre la importancia de evitar esta exposición, es de suma importancia en los familiares de pacientes con IDP. (62)

La población de este proyecto de investigación, fue clasificada en tres grupos con respecto a la presencia o ausencia de patología pulmonar. Reportando así que un 27% (19) tienen diagnóstico confirmatorio de enfermedad pulmonar, mientras que un 37% (26) de la población no lo presentan. Se documenta un porcentaje considerable del 36% (25) de pacientes, los cuales son sintomáticos respiratorios, presentan exacerbaciones y reciben tratamiento con broncodilatadores, sin embargo, no se han realizado los estudios que confirmen la patología respiratoria.

Esto es de suma importancia, ya que como se reporta en la literatura, y similar al resultado de esta investigación cerca del 30% de la población con complicaciones pulmonares, su diagnóstico es tardío.

En ciertas IDP, no se realizan estudios de gabinete, y se tiende a esperar la manifestación de signos y síntomas, como es el caso de los pacientes con Ataxia Telangiectasia en los que están limitadas las radiografías debido al incremento de malignidad asociada a radiación, sin embargo, el no acudir a otros estudios como ultrasonido pulmonar o resonancia magnética, conlleva a diagnósticos tardíos y mayor morbimortalidad.

Con respecto a las pruebas que son específicas del sistema respiratorio, las guías actualmente recomiendan, específicamente para evaluar la estructura, las pruebas de función pulmonar y la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), en el caso de nuestros pacientes, más del 70% de la población total nunca se habían realizado dichos estudios.

Sin embargo, se documentó que en más del 50% de los pacientes, se realizaron cultivos de esputo para detectar infecciones respiratorias, específicamente en casos de hospitalización por procesos infecciosos, mas no como monitoreo, en que se realizan recuentos de células de esputo (neutrófilos y eosinófilos). (63)

Soler Palacin et al, resaltan que las radiografías de tórax pueden ser valiosas en procesos agudos, pero son de poca utilidad para demostrar la presencia de bronquiectasias o complicaciones pulmonares no infecciosas (64, 65). La sensibilidad de las pruebas de función pulmonar para la detección precoz de complicaciones, como las bronquiectasias, es baja y siempre deben incluir, si es posible, la evaluación de la capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono (DLCO).

La TCAR, por su parte, es muy sensible y específica, y tiene un papel importante en el abordaje multidisciplinar de estas patologías, y en la detección, caracterización y cuantificación del grado de daño pulmonar, el plan de tratamiento y el seguimiento de este

grupo de pacientes. Y según la literatura, actualmente es el estándar de oro para la detección y caracterización de complicaciones como bronquiectasias (66, 67).

En cuanto a las manifestaciones en nuestros pacientes la mayoría de los que se reportaron con enfermedad pulmonar aparente o diagnosticada fueron por patología de vía aérea o de parénquima pulmonar, independientemente del tipo de IDP. Estos datos se correlacionan con los de la literatura. Según el estudio de Patrawala et al, este hallazgo es similar al informe del Registro de Investigación de Bronquiectasias de Estados Unidos, así como el registro de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencia (ESID) que estimó tasas de bronquiectasias en aproximadamente 20% de los pacientes con IDP. (68,69) Otro estudio retrospectivo de pacientes adultos con IDP humorales documentó que el engrosamiento de pared de las vías respiratorias era la anomalía pulmonar más frecuente (71% de los casos); dato que es similar a nuestro estudio en el que la enfermedad de las vías respiratorias fue la más prevalente.

Nuestro estudio encontró que la enfermedad parenquimatosa era más prevalente en deficiencias humorales o deficiencias de anticuerpos (en especial XLA), deficiencias fagocíticas (EGC) e inmunodeficiencias asociadas a síndromes, en particular en Ataxia Telangiectasia. Se encontraron informes similares en pacientes con EGC que desarrollan granulomas no infecciosos con o sin un infiltrado linfocítico. Múltiples estudios demostraron que >50% de los pacientes con XLA desarrollaron bronquiectasias a pesar del inicio y la duración del tratamiento con IGIV, y se determinó que generalmente asocian malos resultados a largo plazo en los trasplantes de pulmón como tratamiento de sus bronquiectasias en la etapa terminal de XLA. Estudios adicionales demostraron enfermedad parenquimatosa en pacientes con defectos en los fagocitos con formaciones de empiema y neumatocele y EPI con microgranulomas en pacientes con EGC. (70)

Las manifestaciones pleurales, vasculares y de otro tipo generalmente se presentan con menos frecuencia. En nuestro estudio, la mayoría (47,6%) de las manifestaciones pulmonares no se encontraban clasificadas en alguna de estas categorías. Esto se debió a que muchos de los pacientes los cuales recibían seguimiento por el servicio de neumología, no documentaban estudios diagnósticos que permitieran establecer claramente a qué categoría pertenecían.

En general, no solo existe una alta prevalencia de enfermedad pulmonar en las IDP, sino que, las patologías de vías respiratorias y del parénquima son las más comunes. Es vital diagnosticar este tipo de manifestaciones de manera temprana ya que los tratamientos actuales han dado como resultado la supervivencia de estos pacientes en la adolescencia y la edad adulta. Es importante señalar que aunque no existen pautas de consenso internacional sobre el seguimiento de la enfermedad pulmonar en pacientes con IDP, el control de rutina debería incluir pruebas de función pulmonar e imágenes del tórax como modalidades no invasivas que pueden proporcionar información sobre el estado pulmonar y permitir un seguimiento adecuado. (71)

En cuanto al manejo de pacientes con IDP con sospecha o diagnóstico de enfermedad pulmonar, se determinó que, para ambos grupos, entre 32% (n= 8) y 47% (n=9) recibieron terapia con IGIV en algún punto de la evolución de su enfermedad. Según la literatura consultada, la terapia de reemplazo de inmunoglobulinas es esencial en pacientes con IDP con afectación directa de las células B y la producción de anticuerpos, y el uso de esta ha generado un cambio significativo en el pronóstico de estos pacientes a largo plazo.

Según la investigación de Soler-Palacin, se dice que este tratamiento ha reducido a la mitad el número de neumonías bacterianas, pero no parece mejorar otras infecciones respiratorias recurrentes. Además, existen 6 fenotipos donde se indica esta terapia: agammaglobulinemia por ausencia de células B, hipogammaglobulinemia con alteración de producción de anticuerpos, deficiencias selectivas de anticuerpos, hipogammaglobulinemia con respuesta de anticuerpos normal, deficiencia aislada de una subclase de IgG con infecciones recurrentes, e infecciones recurrentes debidas a un mecanismo inmunitario desconocido (71,72). En el caso de nuestra investigación, para ambos grupos, los pacientes que recibieron este tratamiento presentaban diagnóstico de inmunodeficiencias combinadas asociadas a características sindrómicas, inmunodeficiencias predominantes de anticuerpos y un solo único caso de inmunodeficiencia combinada severa. En una futura investigación, sería importante correlacionar el grado de afección pulmonar y la cantidad de crisis y visitas medicas por exacerbaciones respiratorias para evaluar objetivamente el efecto de la terapia con gammaglobulina en estos pacientes y compararla con el desenlace de los pacientes que no recibieron gammaglobulina.

Por otro lado, el uso de profilaxis antibiótica y los esteroides inhalados fueron las terapias más comunes en ambas poblaciones, tuvieran o no enfermedad pulmonar diagnosticada con estudios de imagen. Se determinó que la profilaxis antibiótica se utilizó en 56% de los pacientes con aparente enfermedad pulmonar y en 78,9% de la población con enfermedad pulmonar, siendo esta la terapia más utilizada en los pacientes con neumopatía diagnosticada. Se conoce que las infecciones invasivas bacterianas, fúngicas y virales conllevan una alta morbilidad y mortalidad en estos pacientes, donde la terapia antibiótica profiláctica ha sido fundamental para la supervivencia de los pacientes con enfermedad pulmonar por inmunodeficiencia primaria. Tanto en la literatura como en nuestro estudio, se identificaron que los principales fármacos ha utilizar fueron TMP-SMX y claritromicina. Según Marciano et al, si bien es probable que en un futuro relativamente cercano se disponga de tratamientos para reemplazar (trasplante) o reparar (terapia génica) los defectos subyacentes, lo más probable es que la terapia antibiótica continúe siendo un pilar en la prevención de patología pulmonar, ya que las infecciones respiratorias recurrentes son una causa común de consulta al servicio de emergencias en estos pacientes. Tomando en cuenta lo anterior, se considera que los datos obtenidos son comparables con la literatura internacional. (72, 73, 74)

De la misma manera, los esteroides inhalados se prescribieron en 64% de los pacientes con enfermedad pulmonar aparente y 68,4% de los pacientes con neumopatía diagnosticada. Estos fármacos son considerados el pilar de la modulación inmune desde 1930. (75) Sus amplios y rápidos efectos sobre todos los actores principales de la respuesta inmune, así como vías no inmunes los convierten en medicamentos altamente eficaces. La literatura indica que si existe clínica sugestiva de enfermedad pulmonar obstructiva se debe indicar tratamiento combinado de esteroides/LABA. Según lo estudiado por Marciano et al, los corticoesteroides manejan eficazmente los trastornos inflamatorios y obstructivos de las vías respiratorias y son bien tolerados con complicaciones infecciosas mínimas si se administran a dosis bajas. Por lo tanto, la infección invasiva y la hiperinflamación pueden tratarse con éxito con la coadministración de esteroides y antibióticos, lo que fue respaldado por los datos en nuestros resultados. A futuro, se debería evaluar su correlación con el control adecuado de exacerbaciones en estos pacientes, así como el impacto en los pacientes con IDP y enfermedad pulmonar no obstructiva; que se esperaría que fuera poco

el beneficio. No obstante, es difícil determinarlo, si no se realizan estudios de función respiratoria con regularidad, como lo demuestra este estudio.

Las complicaciones de las enfermedades pulmonares son frecuentes, particularmente las infecciones recurrentes y/o severas. En nuestro estudio, 78,5% de los pacientes con enfermedad pulmonar sugestiva o diagnosticada asociaron algún tipo de complicación como consecuencia de su neumopatía. Las complicaciones de estas patologías pulmonares son una de las principales causas de morbimortalidad en IDP, donde el diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado pueden prevenir y/o retrasar su aparición. (76)

El espectro de complicaciones respiratorias es amplio e incluye infecciones agudas y crónicas (infecciones recurrentes, graves y persistentes por patógenos oportunistas), desregulación inmunitaria (autoinmunidad, alergia y trastornos linfoproliferativos), anomalías estructurales y neoplasias. En nuestro estudio se documentó que la mayoría de los pacientes presentaban complicaciones de causa infecciosa (63,3%), dato que concuerda con lo documentado en la literatura. (75-76)

Según la literatura consultada, la neumonía es la afección infecciosa pulmonar más frecuente en pacientes con IDP y es causada generalmente por organismos oportunistas, aunque también puede ser no infecciosa. La neumonía es una de las complicaciones que tiene mayor impacto en el pronóstico de los pacientes con IDP. En un estudio de cohorte, se demostró que la neumonía fue la presentación inicial más común de IDP (23,4%). Los autores demostraron que los niveles de IgG eran más bajos en pacientes con neumonía recurrente que en pacientes sin neumonía, lo que indica que el riesgo de neumonía aumenta si los pacientes tienen un nivel bajo de IgG. Además, se ha observado una alta tasa de neumonía en pacientes con XLA (62%), Síndrome de hiper IgM ligado al cromosoma X (81%) y el síndrome de Wiskott-Aldrich (45%). (77)

En el caso de bronquitis, el cuadro clínico en IDP no es distintivo y los síntomas pueden ser difíciles de detectar a nivel clínico. Aproximadamente 70-80% de los pacientes experimentan infecciones respiratorias recurrentes, incluida la bronquiolitis. Los pacientes con deficiencias de anticuerpos son los que tienen un mayor riesgo. Algunos estudios han

reportado que las infecciones del tracto respiratorio inferior eran más frecuentes en pacientes con XLA donde el 78% tenían bronquitis.

En nuestro estudio se documentó que los pacientes que reportaron complicaciones infecciosas de su enfermedad pertenecían a pacientes con diagnóstico de Ataxia Telangiectasia (n=10), XLA (n=4) y enfermedad granulomatosa crónica (EGC) (n=3). Sin embargo, en la presente investigación se ve limitada ya que no se indagó sobre el tipo específico de complicación infecciosa, ni tipo específico de germen causante.

El desarrollo de manifestaciones pulmonares estructurales del tracto respiratorio inferior suele ser multifactorial debido a la desregulación inmunitaria, inflamación crónica, autoinmunidad, alergia y efectos adversos de las terapias. En nuestro estudio, se determinó que 45,4% de los pacientes presentaban complicaciones estructurales, donde la mayoría asociaba la presencia de bronquiectasias. La IDP aumenta la susceptibilidad a infecciones pulmonares y la inflamación crónica de vías respiratorias, que a su vez conducen a bronquiectasias. Esta condición se caracteriza por patrones obstructivos o mixtos en las pruebas de función pulmonar, generalmente se observa en los lóbulos inferior o medio y es predictiva de mal pronóstico. (78)

Los pacientes con deficiencia de anticuerpos tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar bronquiectasias. En un estudio reciente se identificó que el 37,5% de los pacientes con bronquiectasias tenía una inmunodeficiencia humoral o deficiencia predominante de anticuerpos, así como se ha documentado que la incidencia de bronquiectasias en pacientes con XLA es casi del 32%. (79, 80) De la misma manera, se ha reportado que la incidencia de bronquiectasias en otras IDP como síndrome de hiper-IgE (<2,5%) y deficiencia fagocítica (<1-10%) es baja. En nuestro estudio se reportó que la mayoría (40%) de las complicaciones estructurales fueron pacientes con XLA (n=6), dato que corresponde con lo revisado en la literatura. Cabe destacar que, de la misma manera, muchos de estos pacientes consultaron al servicio de emergencias por cuadros de exacerbación asmática.

Con respecto a las complicaciones asociadas a malignidad, se documentaron que 2 pacientes (6%) presentaron hallazgos sugestivos relacionados con su neumopatía crónica.

Estas manifestaciones son importantes ya que representan la segunda causa más común de muerte, en los pacientes con IDP (6-10%). En nuestro estudio, los niños que reportaron estas complicaciones presentaban diagnósticos principalmente de SIgMD y A-T. Según la literatura, la IDCIV, la enfermedad granulomatosa crónica y la desregulación inmunitaria son las IDPs linfoproliferativas más asociadas con adenopatías pulmonares. Por su parte, el linfoma primario y la neoplasia maligna metastásica secundaria pueden presentarse con cierta frecuencia, donde la infiltración posterior es más común que los tumores pulmonares primarios. (81)

El 33,3% de los pacientes con enfermedad pulmonar crónica reportó complicaciones pulmonares que no son clasificables, de las cuales, por ejemplo, algunos pacientes requirieron terapia con oxígeno por un tiempo definido o asistieron a fisioterapia de tórax. Muchos de estos pacientes no tienen estudios para determinar la etiología de su neumopatía crónica por lo que se desconoce la verdadera causa de sus complicaciones.

La población de este estudio muestra que en Costa Rica, se da un adecuado abordaje en cuanto al inicio temprano de agentes antimicrobianos y el uso de alternativas terapéuticas específicas, como IgG, lo cual conlleva a una mejoría significativa en cuanto a la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con determinadas IDP.(82)

La decisión sobre la frecuencia de las evaluaciones de los pacientes con enfermedad pulmonar e inmunodeficiencia, depende de varios factores, incluido el tipo de IDP, las condiciones clínicas y la edad. Actualmente no existe un consenso acordado internacionalmente sobre el seguimiento de esta población con afectación pulmonar, pero se ha sugerido que los pacientes deben ser evaluados al menos una vez cada 6 a 12 meses con una historia clínica y un examen físico completos (83). Además, la literatura revisada propone que el seguimiento de los pacientes con complicaciones pulmonares, debe incluir pruebas seriadas de función pulmonar y estudios de imagen, junto con cultivos de esputo regulares (84). La radiografía de tórax solo estará indicada si se sospecha afectación pulmonar aguda y se recomienda realizar TCAR cada 3 a 5 años en pacientes en tratamiento y seguimiento conjunto con neumología, en función de su estabilidad clínica (85).

Para finalizar se enumeran a continuación las pruebas mínimas a realizar durante el seguimiento clínico del paciente con IDP con síntomas pulmonares, basado en la revisión de último análisis retrospectivo de las enfermedades pulmonares reportadas en la base de la Red de Inmunodeficiencia de los Estados Unidos (USINET) 2019-2020: (86)

1. Cita médica con el paciente cada 6 a 12 meses.
2. Estudios inmunológicos (hemograma completo, bioquímica con DHL e inmunoglobulinas) cada 6 a 12 meses.
3. En el caso de terapia de reemplazo con gammaglobulinas, los valores pre-infusión de IgG deben medirse con más frecuencia, al menos durante el ajuste de la dosis, y los niveles esperados pueden ser más altos.
4. Pruebas respiratorias:
Se recomiendan pruebas anuales de función pulmonar.
La espirometría debe realizarse cada 4-6 meses en ausencia de enfermedad pulmonar.
El cultivo de esputo debe realizarse en cada visita si el paciente está expectorando y en caso de cualquier exacerbación.
5. TAC de pulmón cada 2 a 3 años si el paciente tiene afectación pulmonar y cada 5 años en caso contrario. La radiación debe minimizarse en casos radiosensibles.
6. Las pruebas extrapulmonares deben realizarse de acuerdo con los síntomas o manifestaciones del paciente.

CONCLUSIONES

A nivel nacional, se han realizado muy pocos estudios sobre las inmunodeficiencias primarias en la población pediátrica. Nuestro proyecto de investigación, es el primer estudio retrospectivo sobre las manifestaciones pulmonares y las inmunodeficiencias primarias. A su vez, es el primero, no solo en analizar de una forma generalizada, a los pacientes o probables niños y niñas con neumopatía asociada a errores innatos del metabolismo, sino también en indagar en cómo esta enfermedad se relaciona con el progreso de otras complicaciones y manifestaciones respiratorias, caracterizados por cuadros agudos como

exacerbaciones infecciosas y no infecciosas, o crónicas como el riesgo potencial a desarrollo de malignidad.

Aunque nuestra población final constó de una muestra pequeña, se determinó de manera general que dentro de diversos factores demográficos, destacó el sexo masculino y que la mayoría de los pacientes habitaban en la región de San José.

Por su parte, se documentó que la mayoría de las inmunodeficiencias registradas correspondían a inmunodeficiencias combinadas con asociación a características sindrómicas, en especial a Ataxia Telangiectasia, y a pacientes con inmunodeficiencias humorales o deficiencias predominantemente de anticuerpos, particularmente ALX.

El enfoque del estudio se dirigió hacia las manifestaciones pulmonares en pacientes con IDP, ya que este grupo de pacientes representa un gran flujo de personas que posterior a su atención en centros pediátricos, consultarán en los servicios de Neumología en los hospitales de adultos, al ser referidos por criterio de edad o porque acuden con manifestaciones ya avanzadas por una neumopatía sin control previo.

En nuestra investigación, la presencia de enfermedad pulmonar se documentó en la mayoría de los pacientes (tomando en cuenta enfermedad aparente y diagnosticada). De la misma manera, se determinó que este grupo de pacientes presentaban un amplio espectro de sintomatología pulmonar, asociaban uso de esteroides inhalados a largo plazo, en muchos casos sin un diagnóstico establecido ni estudios que confirmaran la presencia de una neumopatía crónica.

Estos pacientes que asociaban neumopatías y sintomatología pulmonar, en su mayoría documentó patología estructural de vía aérea o de parénquima. Además, se logró documentar que las complicaciones pulmonares eran sumamente frecuentes en este grupo de pacientes, frecuentemente afectado su calidad de vida y su control a largo plazo.

Finalmente, se considera que a se ameritan estudios más recientes, con una mayor población de estudio, y en el que se pueda complementar con los registros del progreso de la enfermedad a largo plazo para evaluar el verdadero impacto del manejo actual de las neumopatías en nuestro país

LIMITACIONES Y SESGOS

Este estudio retrospectivo constó de varias limitaciones. En primera instancia, se excluyeron una cantidad considerable de pacientes debido a que se encontraban fallecidos al momento de la recolección de datos, población la cual sería importante estudiar, para así documentar específicamente patología pulmonar, en beneficio de aportar evidencia científica y mayor muestra para un futuro proyecto de investigación.

De la misma manera, los datos recolectados no pudieron ser recopilados en su totalidad debido a la antigüedad de las consultas y de los registros, excluyendo algunos pacientes y dejando algunos registros con datos incompletos. En casos específicos como en los pacientes con oxigenoterapia, fisioterapia de tórax y tratamientos como TCMH, nuestra población se vio limitada ya que no todos los pacientes contaban con registros completos. Inclusive en el caso de los pacientes con TCMH, solo 1 paciente contaba con >80% de los datos presentes al momento de la recolección para poder incluirlo en la base de datos

Además, se determinó al momento de la recolección que muchos de los pacientes con manifestaciones pulmonares de IDP no poseían estudios diagnósticos, por lo que se desconoce el porcentaje de los pacientes con aparente enfermedad pulmonar que en realidad puede tener una neumopatía clasificable. Por ultimo, la muestra total final del estudio constó de 70 pacientes, siendo una muestra relativamente pequeña, lo que podría afectar la interpretación estadística de los datos.

CUADROS

Cuadro #1. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, según tipo de IDP. (N=70)

IDP			
Total	70	100,0%	
INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS CON ASOCIACIÓN A CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS	38	54,3%	 54%
INMUNODEFICIENCIAS HUMORALES O DEFICIENCIAS PREDOMINANTEMENTE DE ANTICUERPOS	20	28,6%	 29%
DEFICIENCIA FAGOCÍTICA	6	8,6%	 09%
INMUNODEFICIENCIA COMBINADA SEVERA	3	4,3%	 04%
INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS HUMORALES Y CELULARES GENERALMENTE MENOS PROFUNDAS QUE LA INMUNODEFICIENCIA COMBINADA SEVERA	2	2,9%	 03%
ENFERMEDADES DE DISREGULACIÓN INMUNOLÓGICA, SÍNDROMES CON AUTOINMUNIDAD	1	1,4%	 01%

Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia

Cuadro #2. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, según fenotipo de IDP. (N=70)

FENOTIPO			
Total	70	100,0%	
Ataxia Telangiectasia	29	41,4%	 41%
Agammaglobulinemia ligada al X o enfermedad de Bruton (XLA)	12	17,1%	 17%
Síndrome DiGeorge	8	11,4%	 11%
Enf Granulomatosa Crónica	5	7,1%	 07%
Deficiencia Selectiva de IgA	4	5,7%	 06%
SCID	3	4,3%	 04%
Síndrome Hiper IgM	2	2,9%	 03%
Linfopenia (Deficit idiopático de linfocitos T CD4+)	2	2,9%	 03%
Síndrome Hiper IgM	1	1,4%	 01%
HLH primario	1	1,4%	 01%
Síndrome Wiskott Aldrich	1	1,4%	 01%
Deficiencia Selectiva de IgA	1	1,4%	 01%
Neutropenia idiopática (CIN)	1	1,4%	 01%

Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia

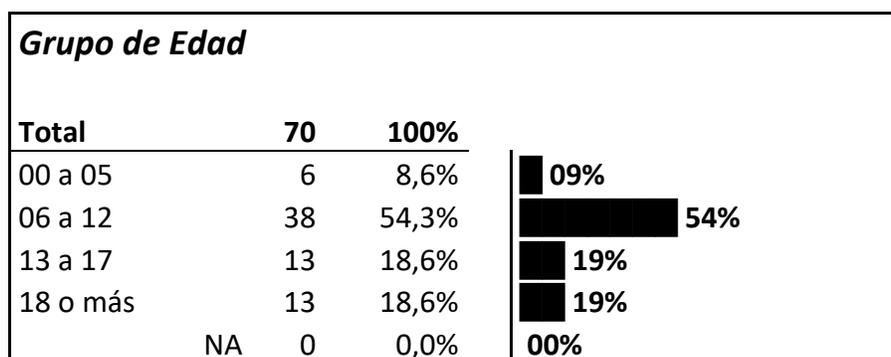
Cuadro #3. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, según tipo, fenotipo, sexo y antecedente heredo familiar positivo de IDP. (N=70)

IDP Y FENOTIPO	CANTIDAD	MASCULINO	FEMENINO	AHF DE IDP
DEFICIENCIA FAGOCÍTICA	6	4	2	5
ENF. GRANULOMATOSA CRÓNICA	5	3	2	4
NEUTROPENIA IDIOPÁTICA	1	1	0	1
ENFERMEDADES DE DESREGULACIÓN INMUNOLÓGICA, SÍNDROMES CON AUTOINMUNIDAD	1	1	0	0
HLH PRIMARIO	1	1	0	0
INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS CON ASOCIACIÓN A CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS	38	21	17	4
ATAXIA TELANGIECTASIA	29	16	13	3
SÍNDROME DI GEORGE	8	4	4	1
SÍNDROME WISKOTT ALDRICH	1	1	0	0
INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS HUMORALES Y CELULARES GENERALMENTE MENOS PROFUNDAS QUE LA INMUNODEFICIENCIA COMBINADA SEVERA	2	2	0	0
LINFOPENIA (DÉFICIT IDIOPÁTICO DE LINFOCITOS T CD4+)	2	2	0	0
INMUNODEFICIENCIAS HUMORALES O DEFICIENCIAS	20	17	3	7

PREDOMINANTEMENTE DE ANTICUERPOS				
AGAMMAGLOBULINEMIA LIGADA AL X O ENFERMEDAD DE BRUTON (XLA)	12	12	0	5
DEFICIENCIA SELECTIVA DE IGA	5	3	2	2
SÍNDROME HIPER IGM	3	2	1	0
INMUNODEFICIENCIA COMBINADA SEVERA	3	0	3	3
TOTAL N (%)	70 (100)	45 (64)	25 (35)	19 (27)

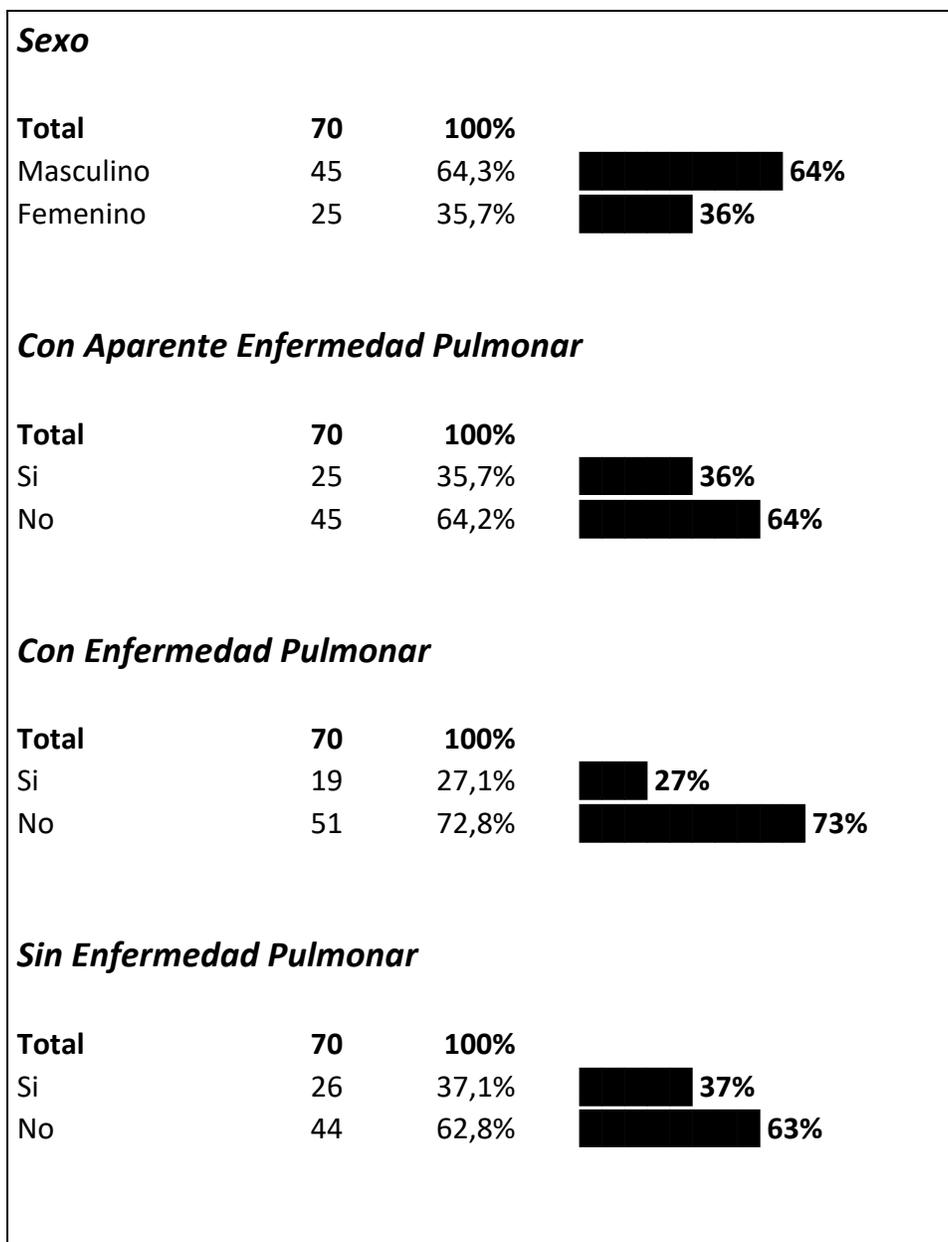
Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia

Cuadro #4 Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, según grupos de edad. (N=70)



Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia

Cuadro #5 Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, según sexo, y tipo de enfermedad pulmonar. (N=70)



Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia

Cuadro #6. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, según tipo de IDP y condición de enfermedad. (N=70)

TIPO IDP	CON APARENTE ENFERMEDAD PULMONAR	CON ENFERMEDAD PULMONAR	SIN ENFERMEDAD PULMONAR
DEFICIENCIA FAGOCÍTICA	2	2	2
DEFECTOS INTRÍNSECOS DE LA INMUNIDAD INNATA	0	0	0
INMUNODEFICIENCIAS HUMORALES O DEFICIENCIAS PREDOMINANTEMENTE DE ANTICUERPOS	4	3	11
DÉFICIT PRIMARIO DE COMPLEMENTO	0	0	0
INMUNODEFICIENCIA COMBINADA SEVERA (SCID)	0	0	0
INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS HUMORALES Y CELULARES	1	1	0
INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS CON ASOCIACIÓN A CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS	17	13	12
ENFERMEDADES DE DISREGULACIÓN INMUNOLÓGICA, SÍNDROMES CON AUTOINMUNIDAD	1	0	1
TOTAL N(%)	25 (36%)	19 (27%)	26 (37%)

Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia

Cuadro #7. Distribución de la edad de inicio de síntomas, de la edad de diagnóstico, confirmación molecular y edad de diagnóstico molecular de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, según tipo de IDP. (N=70)

TIPO IDP	EDAD INICIO SINTOMAS		EDAD DIAGNÓSTICO IDP		CONFIRMACIÓN MOLECULAR IDP n / N	EDAD DX MOLECULAR	
	Media	DS	Media	DS		Media	DS
DEFICIENCIA FAGOCÍTICA	3,0	3,2	4,3	4,8	3 / 6	14,0	3,5
ENFERMEDADES DE DESREGULACIÓN INMUNOLÓGICA, SÍNDROMES CON AUTOINMUNIDAD	6,0	-	6,0	-	1 / 1	8,0	-
INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS CON ASOCIACIÓN A CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS	4,0	3,5	4,8	3,5	28 / 38	9,2	5,3
INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS HUMORALES Y CELULARES	3,0	2,8	3,0	2,8	1 / 2	5,0	-
INMUNODEFICIENCIAS HUMORALES O DEFICIENCIAS PREDOMINANTEMENTE DE ANTICUERPOS	3,7	2,9	4,4	3,1	11 / 20	8,4	6,7
INMUNODEFICIENCIA COMBINADA SEVERA	2,3	2,3	2,3	2,3	1 / 2	5,0	-
TOTAL GENERAL	3,7	3,2	4,5	3,4	45 / 70	9,1	5,5

Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia

Cuadro #8. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, según factores de riesgo. (N=70)

TIPO IDP	FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLO DE ENFERMEDAD PULMONAR									
	AHF	Ambiental	Prematuridad / DBP	Cardiopatía	ERGE / disfagia	Trastorno neuromuscular	FPP/DPC	Complicación posterior a vacunas virus vivos	Infecciones recurrentes / internamientos prolongados	Infección gérmenes oportunistas
DEFICIENCIA FAGOCÍTICA	5	2	1	1	4	1	3	1	6	4
DEFECTOS INTRÍNSECOS DE LA INMUNIDAD INNATA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
INMUNODEFICIENCIAS HUMORALES O DEFICIENCIAS PREDOMINANTE DE ANTICUERPOS	12	8	0	0	7	0	9	1	16	8
DÉFICIT PRIMARIO DE COMPLEMENTO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
INMUNODEFICIENCIA COMBINADA SEVERA (SCID)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS HUMORALES Y CELULARES	2	0	0	0	1	0	0	0	0	1

INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS CON ASOCIACIÓN A CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS	19	5	3	4	25	33	18	1	23	1
ENFERMEDADES DE DISREGULACIÓN INMUNOLÓGICA, SÍNDROMES CON AUTOINMUNIDAD	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0
TOTAL N (%)	38 (54)	16 (23)	4 (8)	5 (7)	38 (54)	34 (48)	31 (44)	3 (4)	46 (65)	14 (20)

Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia

Cuadro #9. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, según factores de riesgo. (N=70)

Variable	OR (IC 95%)	Test Exacto de Fisher	Significativo
AHF IDP	1.55 (0.48 - 5.04)	53,8%	
AHF	0.61 (0.2 - 1.86)	41,0%	
AMBIENTAL	3.11 (0.93 - 10.40)	9,8%	(*)
PREMATURIDAD /DBP	0 (0 - na)	56,5%	
CARDIOPATÍA	1.2 (0.21 - 6.84)	-	
ERGE / DISFAGIA	1.22 (0.40 - 3.71)	78,4%	
TRASTORNO NEUROMUSCULAR	0.33 (0.10 - 1.07)	9,10%	(*)
FPP / DPC	1.22 (0.40 - 3.67)	78,4	
COMPLICACIONES POSTERIOR A VACUNAS VIRUS VIVOS.	0.98 (0.09 - 10.10)	-	
INFECCIONES RECURRENTES / INTERNAMIENTOS PROLONGADOS	1.34 (0.37 - 4.82)	76,0%	
INFECCIÓN GÉRMENES OPORTUNISTAS	3.19 (0.96 - 10.65)	9,6%	(*)

(*) Significativo al 10% = *Indicativo*, (**) Significativo al 5% = *Significativo*, (***) Significativo al 1% = *Muy Significativo*

Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia

Cuadro #10. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune con aparente enfermedad pulmonar, en el Hospital Nacional de Niños, según tratamientos utilizados. (N=25)

TRATAMIENTO PACIENTES CON APARENTE ENFERMEDAD PULMONAR													
TIPO IDP	CANTIDAD	GAMMAGLOBULINA	EDAD INICIO		ESTEROIDES INHALADOS	EDAD INICIO		PROFILAXIS ATB	EDAD INICIO		TCMH	EDAD INICIO	
			Media	Desv Std		Media	Desv Std		Media	Desv Std		Media	Desv Std
DEFICIENCIA FAGOCÍTICA	2	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
ENFERMEDADES DE DISREGULACIÓN INMUNOLÓGICA, SÍNDROMES CON AUTOINMUNIDAD	1	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS CON ASOCIACIÓN A CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS	17	6	5,0	2,2	13	8,0	4,7	13	5,6	5,6	0	-	-
INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS HUMORALES Y CELULARES	1	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
INMUNODEFICIENCIAS HUMORALES O DEFICIENCIAS PREDOMINANTEMENTE DE ANTICUERPOS	4	2	6,5	7,8	3	3,3	1,2	1	1,0	1,0	0	-	-
INMUODEFICIENCIA COMBINADA SEVERA	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total general N (%)	25 (35,7)	8 (32)	5,4	3,5	16 (64)	7,1	4,6	14 (56)	5,2	3,7	0 (0)	-	-

Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia

Cuadro #11. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune con enfermedad pulmonar, en el Hospital Nacional de Niños, según tratamientos utilizados. (N=19)

TRATAMIENTO PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR													
TIPO IDP	CANTIDAD	GAMMAGLOBULINA	EDAD INICIO		ESTEROIDES INHALADOS	EDAD INICIO		PROFILAXIS ATB	EDAD INICIO		TMO	EDAD INICIO	
			Media	Desv Std		Media	Desv Std		Media	Desv Std		Media	Desv Std
DEFICIENCIA FAGOCÍTICA	2	0	-	-	2	7,0	5,7	2	4,0	4,0	0	-	-
ENFERMEDADES DE DISREGULACIÓN INMUNOLOGICA, SÍNDROMES CON AUTOINMUNIDAD	0	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS CON ASOCIACIÓN A CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS	13	2	4,0	1,4	4	5,8	2,5	5	4,8	4,8	0	-	-
INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS HUMORALES Y CELULARES	1	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
INMUNODEFICIENCIAS HUMORALES O DEFICIENCIAS PREDOMINANTEMENTE DE ANTICUERPOS	3	6	5,6	3,1	7	7,2	6,0	7	9,2	9,4	0	-	-
INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS SEVERAS	0	1	2,0	-	-	-	-	1	2,0	2,0	1	-	-
Total general N (%)	19 (27%)	9 (47%)	4,8	2,8	13 (68%)	6,6	4,5	15 (79%)	6,5	6,5	1 (5%)	-	-

Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia

Cuadro #12. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, según manifestación pulmonar. (N=70)

TIPO IDP	MANIFESTACIÓN SINUPULMONAR MAS FRECUENTE DESDE SU DIAGNÓSTICO			
	IVRS	NEUMONIAS	BRONQUIECTASIAS	ASMA
DEFICIENCIA FAGOCÍTICA	3	5	0	1
DEFECTOS INTRÍNSECOS DE LA INMUNIDAD INNATA	0	0	0	0
INMUNODEFICIENCIAS HUMORALES O DEFICIENCIAS PREDOMINANTEMENTE DE ANTICUERPOS	13	8	4	8
DÉFICIT PRIMARIO DE COMPLEMENTO	0	0	0	0
INMUNODEFICIENCIA COMBINADA SEVERA (SCID)	0	0	0	0
INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS HUMORALES Y CELULARES	1	1	0	1
INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS CON ASOCIACIÓN A CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS	26	6	0	16
ENFERMEDADES DE DISREGULACIÓN INMUNOLÓGICA, SÍNDROMES CON AUTOINMUNIDAD	1	0	0	0
TOTAL N (%)	44 (62,8)	20 (28,5)	4 (5,7)	26 (37,1)

Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia

Cuadro #13. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, según seguimiento y monitoreo realizado. (N=70)

SEGUIMIENTO Y MONITOREO TOTAL DE IDP	SEGUIMIENTO N (%)	DIAGNÓSTICO N (%)	NUNCA N (%)
EVALUACIÓN CLÍNICA			
Historia Clínica - Exámen físico	70 (100)	0 (0)	0 (0)
Historial de Infecciones	28 (40)	41 (58)	1 (1)
MONITOREO LABORATORIOS			
Evaluación inmunidad celular	39 (55)	24 (34)	6 (8)
Evaluación inmunidad humoral	49 (70)	19 (27)	1 (1)
Gases Arteriales	0 (0)	25 (35)	45 (64)
Cultivos de esputo y o Biofire Respiratorios	1 (1)	34 (48)	34 (48)
TEST DE FUNCIÓN PULMONAR			
Espirometría	0 (0)	6 (8)	63 (90)
Pruebas de Función Pulmonar	4 (5)	11 (15)	54 (77)
ESTUDIOS DE IMAGEN			
Rx de Torax	1 (1)	39 (55)	29 (41)
Ultrasonido de Tórax	0 (0)	2 (2)	68 (40)
TAC DE TORAX	4 (5)	16 (22)	49 (70)
RMN	0 (0)	7 (10)	62 (88)
Broncoscopia + Lavado broncoalveolar	0 (2)	23 (32)	47 (67)
Ecocardiograma	2 (2)	29 (41)	39 (55)

Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia

Cuadro #14. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune con aparente enfermedad pulmonar y con enfermedad pulmonar, en el Hospital Nacional de Niños, según tipo de IDP y categoría de enfermedad pulmonar (N=44)

TIPO IDP	CATEGORIA ENFERMEDAD PULMONAR				
	VIA AEREA	PARENQUIMAL	VASCULAR	PLEURAL	SIN CLASIFICACION
DEFICIENCIA FAGOCITICA					
Neutropenia idiopática (CIN)					
Enfermedad granulomatosa crónica (EGC)	1	4		1	1
ENFERMEDADES DE DISREGULACIÓN INMUNOLOGICA, SÍNDROMES CON AUTOINMUNIDAD					
HLH Primario					
INMUNODEFICIENCIAS HUMORALES O DEFICIENCIAS PREDOMINANTEMENTE DE ANTICUERPOS					
Agammaglobulinemia ligada al X o enfermedad de Bruton (XLA)	5	5			1
Déficit selectivo de IgA (SIgAD)	1				2
Déficit selectivo de IgM (SIgMB)	2	1			
DÉFICIT PRIMARIO DE COMPLEMENTO					
INMUNODEFICIENCIA COMBINADA SEVERA (SCID)		1			2
INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS HUMORALES Y CELULARES					
Déficit idiopático de Linfocitos T CD4+ (ICL)		1			1
INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS CON ASOCIACIÓN A CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS					
Ataxia telangiectasia (AT)	7	3			8
Síndrome de DiGeorge					4
Síndrome de Wiskott - Aldrich	1				
ENFERMEDADES DE DISREGULACIÓN INMUNOLOGICA, SÍNDROMES CON AUTOINMUNIDAD					1
TOTAL N (%) N: 42 (100)	17 (40,4)	15 (35,7)	0 (0)	1 (2,3)	20 (47,6)

Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia

Cuadro # 15. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, con enfermedad pulmonar según tipo de complicación pulmonar (N=19)

TIPO IDP	COMPLICACION PULMONAR			
	INFECCIOSA	ENFERMEDAD PULMONAR ESTRUCTURAL	MALIGNIDAD	SIN CLASIFICACION
DEFICIENCIA FAGOCITICA				
Neutropenia idiopática (CIN)				
Enfermedad granulomatosa crónica (EGC)	3	1	1	1
ENFERMEDADES DE DISREGULACIÓN INMUNOLOGICA, SÍNDROMES CON AUTOINMUNIDAD				
HLH Primario				
INMUNODEFICIENCIAS HUMORALES O DEFICIENCIAS PREDOMINANTEMENTE DE ANTICUERPOS				
Agammaglobulinemia ligada al X o enfermedad de Bruton (XLA)	4	6		1
Déficit selectivo de IgA (SIgAD)	1	1		
Déficit selectivo de IgM (SIgMB)	1	1	1	
DÉFICIT PRIMARIO DE COMPLEMENTO				
INMUNODEFICIENCIA COMBINADA SEVERA (SCID)	1	1		1
INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS HUMORALES Y CELULARES				
Déficit idiopático de Linfocitos T CD4+ (ICL)	1			1
INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS CON ASOCIACIÓN A CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS				
Ataxia telangiectasia (AT)	10	5	1	6
Síndrome de DiGeorge				1
Síndrome de Wiskott - Aldrich				1
ENFERMEDADES DE DISREGULACIÓN INMUNOLOGICA, SÍNDROMES CON AUTOINMUNIDAD				
TOTAL N 33 (100)	21 (66,6)	15 (45,4)	2 (6)	11 (33,3)

Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia

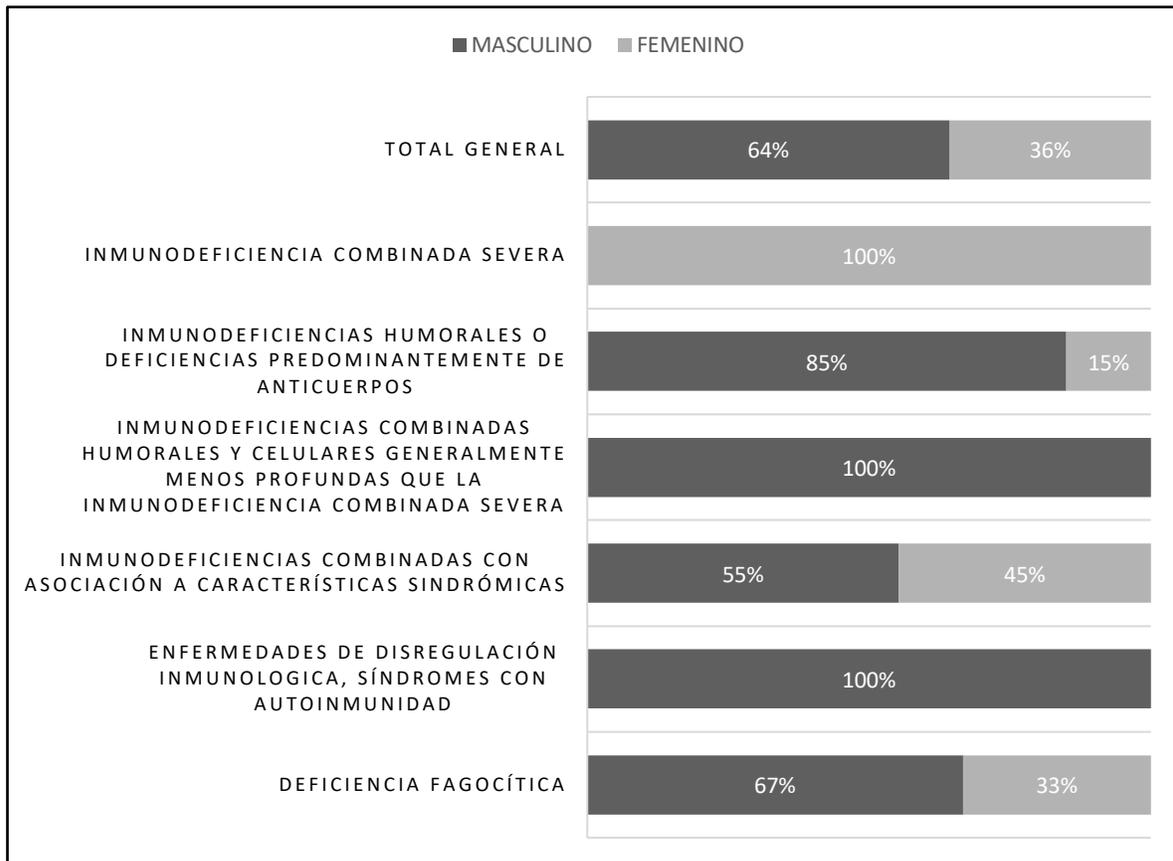
Cuadro #16. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, según tipo de IDP y consultas por exacerbaciones pulmonares, de período de 1° de enero del 2019 al 31 de mayo del 2021. (N=70)

Infeciosa			
Total	70	100%	
0	1	1,4%	01%
1	18	25,7%	26%
2	36	51,4%	51%
3	11	15,7%	16%
4	0	0,0%	00%
5	3	4,3%	04%
6	0	0,0%	00%
7	1	1,4%	01%
COVID			
Total	70	100%	
Si	9	12,8%	13%
No	61	87,1%	87%
No Infeciosa			
Total	70	100%	
0	23	32,9%	33%
1	22	31,4%	31%
2	13	18,6%	19%
3	11	15,7%	16%
4	1	1,4%	01%

Fuente: Datos tomados de expediente, elaboración propia

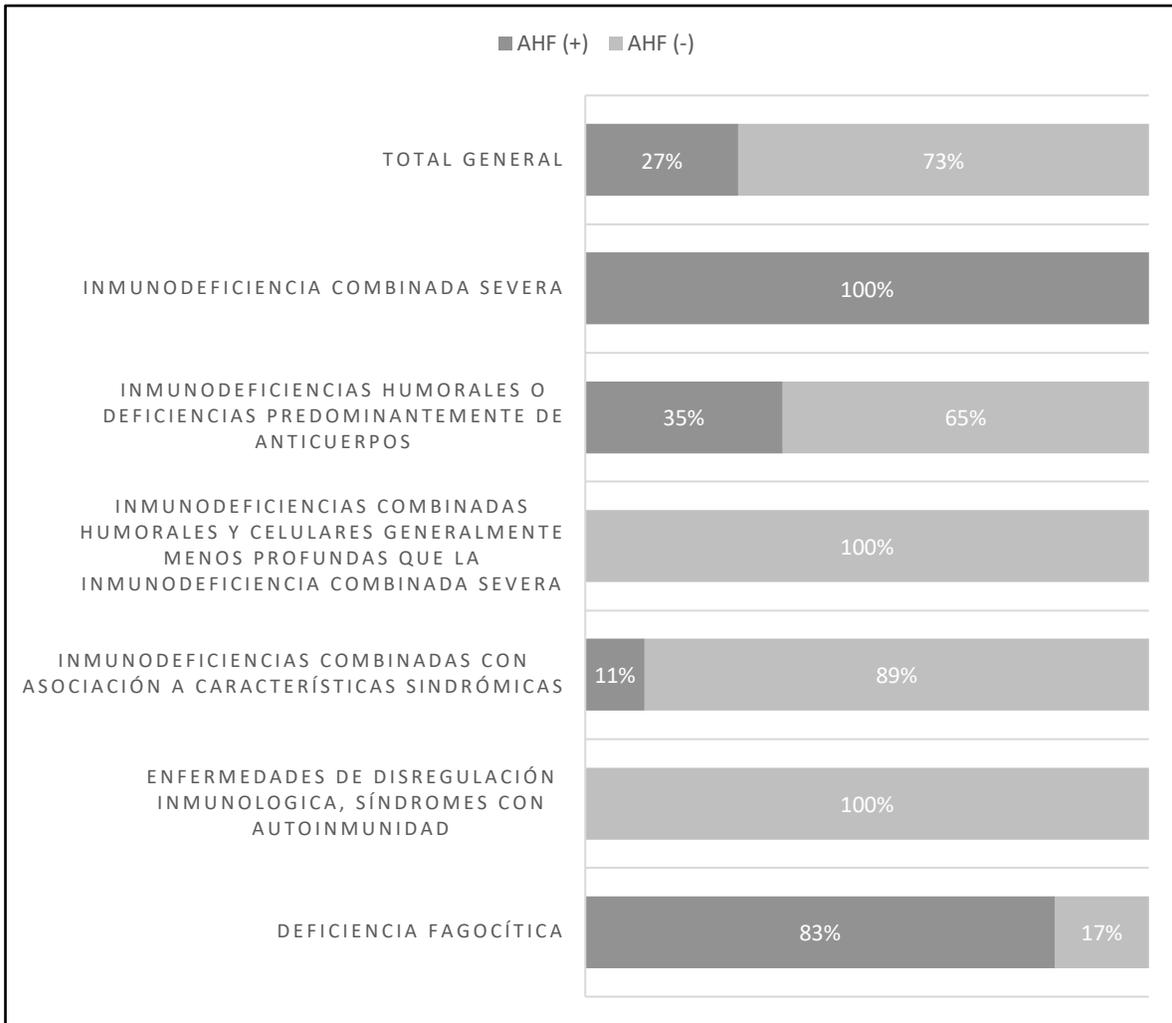
GRÁFICOS

Gráfico #1. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, por porcentaje, según tipo de IDP y sexo. (N=70)



Fuente: *Elaboración propia*

Gráfico # 2. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, según tipo de IDP y AHF de IDP. (N=70)



Fuente: Elaboración propia

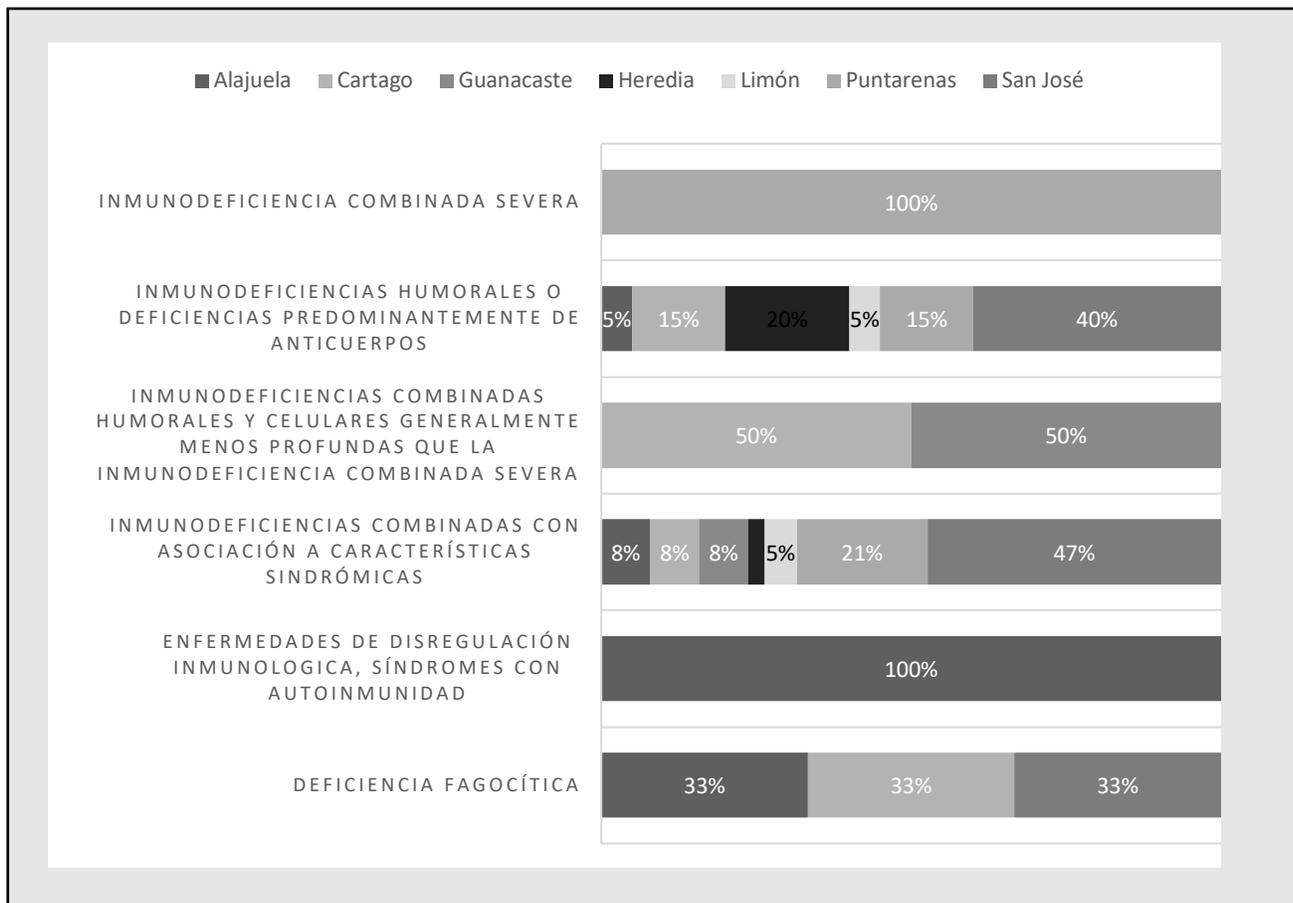
Gráfico #3. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, según provincia de procedencia. (N=70)



Provincia	IDP N (%)
Alajuela	7 (10)
Cartago	9 (13)
Guanacaste	4 (6)
Heredia	5 (7)
Limón	3 (4)
Puntarenas	14 (20)
San José	28 (40)
Total general	70 (100%)

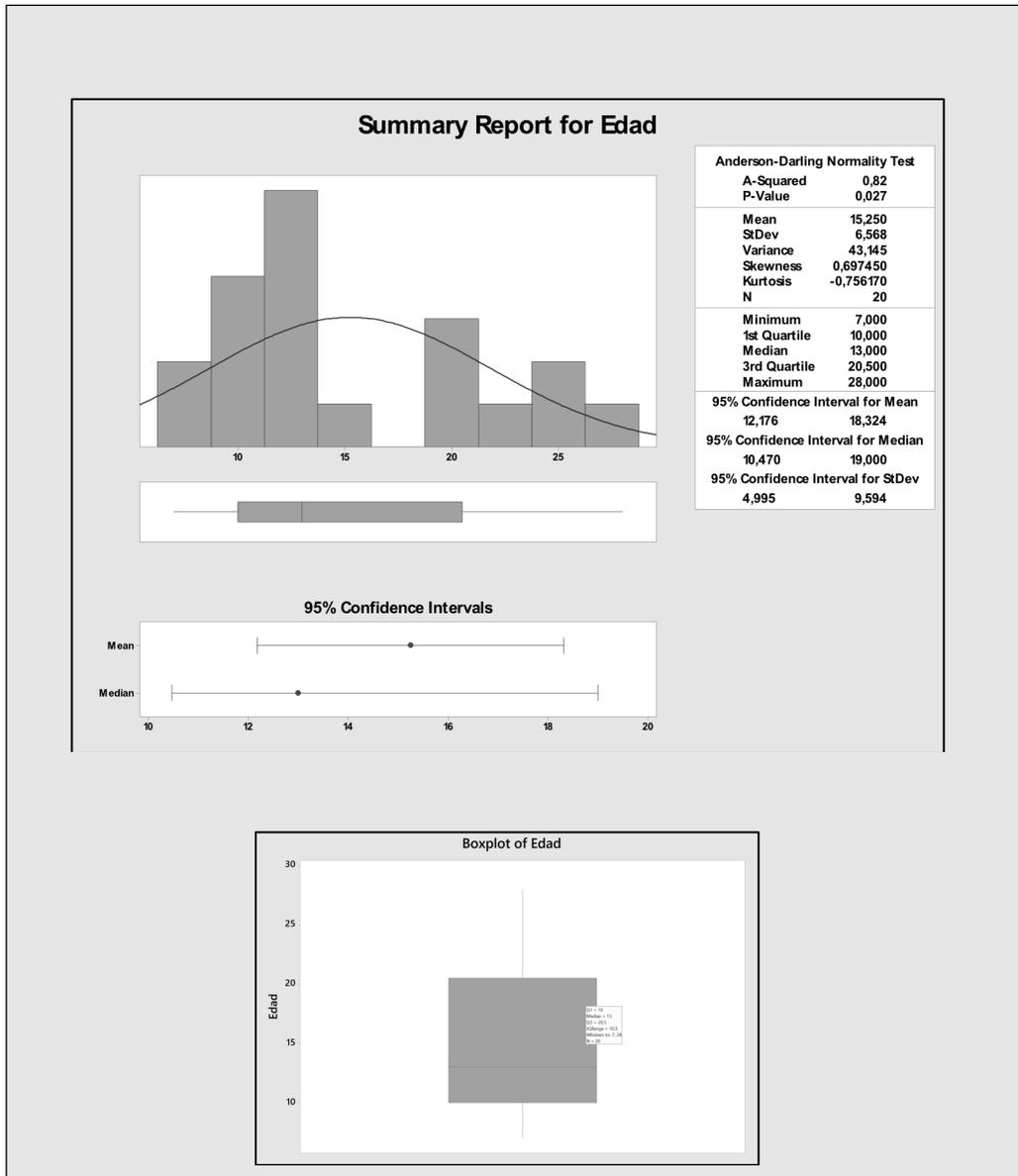
Fuente: Elaboración propia

Gráfico #4. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, según tipo de IDP y provincia de procedencia. (N=70)



Fuente: Elaboración propia

Gráfico #5. Distribución de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños, según distribución de edad con enfermedad pulmonar. (N=70)



Fuente: Elaboración propia

ANEXOS



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
Hospital Nacional de Niños
Comité Ético Científico
Teléfono: 2523-3600 Ext. 3517
Correo electrónico: cechnn@ccss.sa.cr



El comité procede al análisis del estudio y emite los siguientes criterios: de forma unánime por los miembros del CEC-HNN, acuerdan aprobar el presente estudio y se le otorga el número de protocolo CEC-HNN-009-2021.

Se le adjuntan las copias firmadas, selladas y fechadas. Usted deberá sacar copias de la hoja de recolección de datos, consentimiento/asentimiento informado (si aplica) y otros documentos para ser utilizadas en el reclutamiento y la recolección de datos respectiva.

En el cumplimiento del artículo 48 inciso f de la Ley 9234 este CEC ha enviado al CONIS el registro de esta investigación basada en los requisitos solicitados en la "Guía para la entrega de documentación referente a la aprobación del protocolo por un CEC". Se resguardan de forma digital y están disponibles si el investigador así lo solicita.

Nos permitimos recordarle las fechas del curso de Buenas Prácticas Clínicas (BPCs) y el certificado de acreditación de investigador emitido por el CONIS, con el fin que su equipo investigador lo mantenga al día durante el desarrollo de la investigación.

INVESTIGADORES	Vencimiento de BPCS	Vencimiento certificado del CONIS
Dra. Lydiana Ávila de Benedictis	27 de agosto 2022.	09 de octubre 2022.
Dra. Gabriela Ivankovich Escoto	31 de octubre 2021.	04 de marzo 2023.
Dra. Yuliana Asenjo Leitón	30 de marzo 2022.	10 de marzo 2024.

Atentamente,

FRED
CAVALLO
AITA (FIRMA)
Firmado digitalmente
por FRED CAVALLO
AITA (FIRMA)
Fecha: 2021.06.09
11:32:51 -06'00'
Dr. Fred Cavallo Aita
Presidente a.i
CEC-HNN

FCM/GET.

 Dr. Carlos Jiménez Herrera, Sub-Director.
Sub-área de Bioética, CENDEISS.
Archivo

Análisis y Diagnóstico de las Manifestaciones Pulmonares de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños.
Lyliana Ávila de Benedicis – Gabriela Ivanovich Escoto – Evelyn Yuliana Aserio Leitón.

Criterios de Inclusión

- ca Includido en el estudio CEC-HNN-024-2017
- ca Vivo en el momento de la recolección de datos (basado en Registro Nacional)
- ca Diagnóstico posible/probable/definitivo de IDP, cuál _____

Criterios de Exclusión

- ca Menos del 80% de los datos en el expediente.

SE PUEDE INCLUIR PACIENTE EN ESTUDIO: SI ____ NO ____

CÓDIGO DE CASO IDP-Pulm _____

1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS DEL PACIENTE

a. Sexo 1 M 2 F b. Fecha Nacimiento ___/___/___ c. Edad (calculada con FN) años ____

d. Residencia:

d1. Provincia _____ d2. Cantón _____ d3. Distrito _____

2. ANTECEDENTES HEREDO-FAMILIARES (5 ESPACIOS)

Algún miembro de la familia con IDP? 1 Si __, o 2 No __, parentesco _____,

dx _____

3. DATOS DIAGNÓSTICOS

a. Año aproximado de inicio de síntomas _____, síntoma inicial _____
(descriptivo) (10 espacios)

b. Año diagnóstico de IDP en HNN: _____

c. Diagnóstico (IUIS o ESID) _____ (descripción) (10 espacios)

d. Confirmación molecular del diagnóstico 1 Si __ 2 No __, cuál __ **BASE DATOS APARTE (5 espacios) (PROPIA), fecha dx ___/___/___.

Gen _____, Cambio nucleótido _____, Efecto _____

Genotipo _____, explicación de la variante _____

4. SEGUIMIENTO Y MONITOREO

Monitoreo Clínico	CADA 6 MESES	CADA AÑO	NUNCA
Frecuencia de infecciones respiratorias			
Frecuencia de sinusitis			
Fiebre			
Uso de AT			
Profilaxis ATB			
Pruebas de ejercicio			
Ausencias escolares/laborales			
Fatiga			
Calidad de vida			



Análisis y Diagnóstico de las Manifestaciones Pulmonares de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños.
Lyliana Avila de Benedicis - Gabriela Ivankovich Escoto - Evelyn Yuliana Assenjo Letón.

Seguimiento con laboratorios	CADA 6 MESES	CADA AÑO	NUNCA
Proteína C reactiva			
Niveles IgG			
Subclases IgG			
Niveles IgA			
Niveles IgM			
Anticuerpos específicos			
Prueba de esputo			
Hisopados virales			
Elastasa en esputo			
Secuenciación del ADN			
Hemograma			

5. TRATAMIENTO

GAMAGLOBULINA

1 Si __, 2 No __.
Fecha inicio IgV _____.
Fecha de la última _____.

ESTEROIDES

1 Si __, 2 No __.

PROFILAXIS INFECCIOSA 1 Si __, 2 No __.

ATB	SI	NO
TMP		
Clarithromicina		
Fluconazol		
Itraconazol		
Otro		

TRANSPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

1 Si __, 2 No __.
Fecha del TMO _____.
Tiene inmunosupresión aún 1. Si __, cual ____, 2. No __.

Complicaciones. 1 Si __, 2 No __.

COMPLICACION	SI	NO
EBV/c		
CMV		
HV6/8		
BKV		
EBVH		
Rechazo injerto		
Toxicidad del esquema de acondicionamiento		
Enfermedad de injerto contra huésped aguda y crónica		
Enfermedad Venoclusiva		
Complicaciones tardías		

6. PATOLOGÍA RESPIRATORIA

a. Factores de Riesgo para patología respiratoria: (Son únicos)

Aprobado por CEC/HHN
Fecha 02 junio 2021, sesión 007-2021
Versión aprobada: 1.0 del 02 junio 2021



Análisis y Diagnóstico de las Manifestaciones Pulmonares de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños.
Lyliana Avila de Benedicis - Gabriela Ivankovich Escoto - Evelyn Yuliana Assenjo Letón.

Factor de Riesgo	SI	NO
AHF asma	Parentesco:	
AHF alergia	Parentesco:	
APP de alergia en el paciente		
Fumado en el hogar		
Contaminación ambiental		
Humo de leña		
Hacinamiento		
Historia de Prematuridad (EG)		
Displasia Broncopulmonar		
Vacuna BCG		
ERGE Y O DISFAGIA		
TRASTORNO NEUROMM	Cual:	
O2 domiciliar		
Otro factor importante anotado en el expediente (descriptivo)		

b. Ingresos Hospitalarios en último año (1 ene 2020 -1 enero 2021)

1 Si __, 2 No __.

Número de ingresos: ____.

Causa (marcar):

1. Infección ____.
2. Neoplasia ____.
3. Exacerbación pulmonar no infecciosa ____.
4. Otro: ____.

c. Datos de la Infección en el último año (Cuadro)

Llene el siguiente cuadro de acuerdo al expediente

Tipo Infección	1 Si	2 No	Clasificación (marcar) Leve - moderado - severo
IVRS			
OMA			
Sinusitis			
Neumonía			
Adenitis			
Bronquiolitis			

d. Complicaciones y consecuencias de infecciones respiratorias.

Complicación	1 Si	2 No	Año
Bronquiectasias			
Atelectasia crónica			
Neumotórax			
Derame pleural			
Absceso pulmonar			
Empiema			
Neumatocefes			
Anormalidades estructurales de las vías aéreas			
Atelectasia PPP			
Enfermedad intersticial pulmonar			

Aprobado por CEC/HHN
Fecha 02 junio 2021, sesión 007-2021
Versión aprobada: 1.0 del 02 junio 2021



Análisis y Diagnóstico de las Manifestaciones Pulmonares de los pacientes vivos en el año 2020 con diagnóstico de errores innatos del sistema inmune, en el Hospital Nacional de Niños.
Lydiana Ávila de Benedicis – Gabriela Ivankovich Escoto – Evelyn Yuliana Asenjo León.

Hipertensión pulmonar			
Enfermedades linfoproliferativas			

e. APP de cancer

1 Si ____, 2 No ____.

Qual:

- a. Tumor órgano sólido
- b. Linfomas
- c. Tumores Tímicos
- d. Metástasis pulmonar

Año diagnóstico: _____

Estado actual: (I, II, III, IV) Marcar.

7. ESTUDIOS PULMONARES REALIZADOS

ESTUDIO	SI	NO	Años	Número
Radiografía de tórax				
TAC Tórax				
Espirometría y Pruebas de Función Pulmonar				
Broncoscopia flexible				
Biopsia pulmonar				
RMN tórax				
Prueba de esfuerzo				
Eocardiograma				

_ de una vez para las limitaciones del estudio anotar los que no se hacen en Costa Rica.

PERSONA QUE RECOLECTA LOS DATOS _____ FECHA: _____

Firma _____



BIBLIOGRAFÍA

1. Manifestaciones pulmonares de los trastornos de inmunodeficiencia primaria en niños Milos Jesenak, Peter Banovcin¹, Barbora Jesenakova¹ y Eva Babusikova
Centro de Diagnóstico y Tratamiento de Inmunodeficiencias Primarias, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina Jessenius, Universidad Comenius en Bratislava, Martin, Eslovaquia Departamento de Bioquímica Médica, Facultad de Medicina Jessenius, Universidad Comenius en Bratislava, Martin, Eslovaqui
2. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatría* (1952) **9**:722–8.
3. García de Olarte D. ¿Qué tan lejos se ha llegado en el conocimiento de las inmunodeficiencias primarias? *Asociación Colombiana de Alergia Asma e Inmunología* 2000; 9: 51-61.
4. Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias Primarias. Estadística, Registros de inmunodeficiencias primarias. Abril 2018.
5. Madkaikar M, Mishra A, Ghosh K. Enfoque diagnóstico de los trastornos de inmunodeficiencia primaria. *Pediatra indio* (2013) **50**:579–86. doi: 10.1007 / s13312-0130171-4
6. CLASIFICACION y DIAGNOSTICO INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS. Porras Osear, Dr. Servicio de Inmunología, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" San José, Costa Rica.
7. Primary Immunodeficiency Diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. *Clin Exp Immunol.* 1999;118 Suppl 1:1-287. J.M. Puck. Laboratory technology for population-based screening for severe combined immunodeficiency in neonates: the

winner is T-cell receptor excision circles. *J Allergy Clin Immunol.*, 129 (2012), pp. 607-616 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.01.032> | Medline

8. Bousfiha A, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova J, et al. Primary Immunodeficiency Diseases Worldwide: More Common than Generally Thought. *J Clin Immunol* [revista en Internet]. 2013 [citado 22 Jun 2017];33(1):[aprox. 7p]. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10875-012-9751-7.pdf>

9. Martín-Nalda A, Soler-Palacín P, Caracseghi F, Hernández M, Martínez-Gallo M, Figueras-Nadal C. Inmunodeficiencias Primarias: debemos pensar en ellas. *Pediatr Catalana* 2011; 71: 23-29. [Descargar](#)

10. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *Journal of Clinical Immunology*. enero de 2018;38(1):129-43.

11. Fath A. How to diagnose the child with a primary immunodeficiency. A personal view with emphasis on combined defects. *Inmunología* 1996; 15(S1):1-6.

12. CLASIFICACION y DIAGNOSTICO INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS. Porras Osear, Dr. Servicio de Inmunología, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" San José, Costa Rica. Pago 185

13. Moss R. Pulmonary Defenses. In: Hilman BC eds. *Pediatric Respiratory Disease*. Philadelphia. WB Saunders. 1993. pp13-36.

14. Blanco Quirós A, Burón Martínez E. Mecanismos inflamatorios en procesos pulmonares. *An Esp Pediatr* 1995; (S60):188-191.

15. Dukes RJ, Rosenow EC 3rd, Hermans PE. Pulmonary manifestations of hypogammaglobulinaemia. *Thorax* 1978; 33:603.
16. Hermaszewski RA, Webster AD. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med.* 1993;86(1):31-42.
17. Bierry G, MD, Boileau J, Barnig C, et al. Thoracic manifestations of primary humoral immunodeficiency: a comprehensive review. *Radiographics.* 2009;29(7):1909-20.
18. Hurst JR, Workman S, Garcha DS, Seneviratne SL, Haddock JA, Grimbacher B. Activity, severity and impact of respiratory disease in primary antibody deficiency syndromes. *J Clin Immunol* 2014;34:68e75.
19. Membrilla-Mondragon J, Staines-Boone AT, Sanchez-Sanchez LM, Ruiz-Pedraza MD. [Pulmonary complications in pediatric patients with primary immunodeficiency]. *Gac Med Mex* 2015;151: 157e63.
20. Baumann U, Routes JM, Soler-Palacin P, Jolles S. The lung in primary immunodeficiencies: new concepts in infection and inflammation. *Front Immunol* 2018;9:1837.
21. Reynolds JH, McDonald G, Alton H, Gordon SB. Pneumonia in the immunocompetent patient. *Br J Radiol* 2010; 83:998.
22. Vaughan D, Katkin JP. Chronic and recurrent pneumonias in children. *Semin Respir Infect* 2002; 17:72.
23. Bousfiha A, Picard C, Boisson-Dupuis S, et al. Primary immunodeficiencies of protective immunity to primary infections. *Clin Immunol* 2010; 135:204.

24. de la Hoz RE, Stephens G, Sherlock C. Diagnosis and treatment approaches of CMV infections in adult patients. *J Clin Virol* 2002; 25 Suppl 2:S1.
25. Apisarnthanarak A, Mundy LM. Etiology of community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 2005; 26:47.
26. Antachopoulos C, Walsh TJ, Roilides E. Fungal infections in primary immunodeficiencies. *Eur J Pediatr* 2007; 166:1099.
27. Vaughan D, Katkin JP. Chronic and recurrent pneumonias in children. *Semin Respir Infect* 2002; 17:72.
28. Aghamohammadi A, Allahverdi A, Abolhassani H, et al. Comparison of pulmonary diseases in common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinaemia. *Respirology* 2010; 15:289.
29. Deerojanawong J, Chang AB, Eng PA, et al. Pulmonary diseases in children with severe combined immune deficiency and DiGeorge syndrome. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24:324.
30. Pipavath SJ, Lynch DA, Cool C, et al. Radiologic and pathologic features of bronchiolitis. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185:354.
31. Nicholson AG. Lymphocytic interstitial pneumonia and other lymphoproliferative disorders in the lung. *Semin Respir Crit Care Med* 2001; 22:409.
32. Seger RA. Modern management of chronic granulomatous disease. *Br J Haematol* 2008; 140:255.
33. Stafler P, Carr SB. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: its diagnosis and management. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2010; 95:73.

34. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:576e85.35. Reiff DB, Wells AU, Carr DH, Cole PJ, Hansell DM. CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165: 261e7.36.
35. Stubbs A, Bangs C, Shillitoe B, Edgar JD, Burns SO, Thomas M, et al. Bronchiectasis and deteriorating lung function in agammaglobulinaemia despite immunoglobulin replacement therapy. *Clin Exp Immunol*. 2018;191(2):212–9.
36. Sly PD, Gangell CL, Chen L, Ware RS, Ranganathan S, Mott LS, et al. Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2013;368:1963e70.38. Cha SI, Fessler MB, Cool CD, et al. Lymphoid interstitial pneumonia: clinical features, associations and prognosis. *Eur Respir J* 2006; 28:364.
37. Cha SI, Fessler MB, Cool CD, et al. Lymphoid interstitial pneumonia: clinical features, associations and prognosis. *Eur Respir J* 2006; 28:364.
38. Arkwright PD, Gennery AR. Ten warning signs of primary immunodeficiency: a new paradigm is needed for the 21st century. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1238:7–14.