

SEÑOR
JUEZ QUINCE (15) CIVIL DEL CIRCUITO DE BOGOTÁ
Ciudad

DEMANDANTES: TOMÁS CABRA FRANCO, DENNYS ALEXANDRA FRANCO SALGADO Y OTROS.

DEMANDADOS: FUNDACIÓN SANTA FE DE BOGOTÁ Y CLÍNICA MARLY S.A.

RADICACIÓN: 11001310301520190067100

ASUNTO: MEMORIAL APORTANDO LITERATURA MÉDICA CONFORME A LO ORDENADO EN AUDIENCIA.

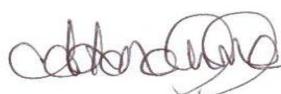
ADRIANA GARCÍA GAMA, mayor de edad, vecina de Bogotá, identificada con cédula de ciudadanía No. 52.867.487 de Bogotá, abogada en ejercicio, portadora de la Tarjeta Profesional No. 144.727 del Consejo Superior de la Judicatura en mi calidad de apoderada judicial de **FUNDACIÓN SANTA FE DE BOGOTÁ** por medio del presente escrito y dentro del término concedido en la audiencia celebrada el día 28 de mayo de 2025, me permito aportar los tres documentos de literatura científica referidos por el Dr. Juan Gabriel Piñeros, de conformidad con las instrucciones impartidas por el Despacho.

Las lecturas, que se adjuntan en copia, son las siguientes:

1. Pérez, P. M., Restrepo, J. A., & Aristizábal, A. M. *Infección respiratoria aguda en niños. Carta de la Salud*, (294), noviembre. Fundación Valle del Lili.
2. García Ron, A., & Arriola Pereda, G. *Convulsiones febriles*. Asociación Española de Pediatría.
3. Seoane Reula, M.^a E., & de Arriba Méndez, S. Diagnóstico y manejo de las inmunodeficiencias primarias en niños. *Protocolos Diagnóstico y Terapéuticos en Pediatría*, 2, 415–435.

En ese sentido, solicito se tengan los anteriores documentos como debidamente allegados al expediente, para los fines pertinentes.

Del señor Juez, respetuosamente,



ADRIANA GARCÍA GAMA
C.C. No. 52.867.487 de Bogotá
T.P. No. 144.727 del C. S. de la J.



Carta de la salud

Noviembre 2020 #294

ISSN 1900-3560

Infección respiratoria aguda en niños

*Dra. Paola Marsela Pérez - Infectóloga pediatra,
Dr. Jaime Alberto Restrepo - Pediatra,
Dra. Ana María Aristizabal - Residente de Pediatría.
Fundación Valle del Lili.*

INTRODUCCIÓN

La Infección Respiratoria Aguda (IRA) constituye un grupo de enfermedades de origen infeccioso que producen afección del aparato respiratorio y tienen una duración menor a 15 días. Esta puede ser causada por diversos agentes como virus, bacterias, hongos y parásitos. Sin embargo, los virus encabezan la mayoría de los casos, con un 45 a 77% en pediatría.

La principal función de la vía aérea es conducir el aire hacia los pulmones para que ocurra el intercambio gaseoso, en el cual entra oxígeno a la sangre y sale dióxido de carbono.

De acuerdo con la distribución anatómica, las IRA pueden ser de vías respiratorias altas, en donde hay compromiso de la nariz, oídos, faringe o laringe y, en menor proporción de vías respiratorias bajas, donde se afectan la tráquea, los bronquios o los pulmones. El impacto de las infecciones respiratorias virales depende de la capacidad del virus para causar daño y de la respuesta inmune de cada individuo para defenderse de esta infección. En la mayoría de casos, las infecciones serán leves y autolimitadas (el cuadro clínico puede resolverse sin tratamiento) gracias a la capacidad de nuestro sistema inmune, no obstante, algunas de ellas pueden ocasionar complicaciones e incluso la muerte.



Epidemiología

La IRA es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, ubicándose entre las diez primeras causas de muerte en la población general y dentro de las tres primeras en los niños menores de cinco años. Se estima un promedio de 4.000.000 muertes en el mundo al año por esta enfermedad, por lo que se considera un problema de salud pública. El grupo poblacional con mayor riesgo de morir por IRA son los niños menores de 5 años, las personas que cursan con alguna enfermedad crónica de base y los mayores de 60 años.

Según el informe del Instituto Nacional de Salud (INS) de Colombia, para el año 2019 se reportaron 6 millones de consultas a urgencias por IRA y el 70% de los casos ocurrieron en menores de 5 años. De acuerdo con el informe, los virus más comunes identificados como responsables fueron: el Virus Sincitial Respiratorio (VSR), seguido por el virus de la influenza, parainfluenza y el adenovirus.

Históricamente, la estrategia más importante en la prevención de la mortalidad por IRA grave (que requiere hospitalización), es la vacunación oportuna del niño y de su núcleo familiar.

Cuadro clínico

La mayoría de estas infecciones son leves y autolimitadas, sin embargo, los niños sanos entre 2 y 5 años pueden presentar hasta 6 u 8 episodios al año. Dentro de los síntomas más frecuentes se encuentran la tos, obstrucción nasal, fiebre, dolor de garganta y de oído.

Las diferentes enfermedades de este grupo son:

- **Rinofaringitis o resfriado común:** es una inflamación de la mucosa nasal y faríngea. Produce estornudos, congestión nasal, dolor de cabeza y garganta, tos,

en ocasiones fiebre, escalofríos, disminución del apetito y su principal síntoma es la obstrucción nasal. Generalmente, es una entidad autolimitada y constituye el 50% de las infecciones de las vías respiratorias altas.

- **Faringoamigdalitis aguda:** es un proceso febril que se caracteriza por inflamación de la mucosa del área faringoamigdalina. Pueden aparecer alteraciones del tono de la voz, con dificultad para hablar o ronquera, sensación de dolor y tos. Es causada en su mayoría por virus, los cuales presentan una evolución benigna y autolimitada. Dentro de las bacterias, la más importante y en la que el tratamiento antibiótico está indicado es el streptococo pyogenes en mayores de 3 años.
- **Bronquiolitis:** es una infección aguda de las vías respiratorias altas y bajas. Los pacientes suelen presentar signos de rinofaringitis seguidos de la aparición de sibilancias (silbidos) o ruidos bronquiales debido a obstrucción de los bronquios. Es una infección autolimitada causada principalmente por virus y ocurre con mayor frecuencia en niños menores de dos años. Los principales agentes implicados son el Virus Sincitial Respiratorio (VSR), parainfluenza 1, 2 y 3, adenovirus, influenza A y B y rinovirus.
- **Neumonía:** es una inflamación del pulmón que cursa con signos y síntomas respiratorios, acompañado de respiración rápida, fiebre y cambios en la radiografía de tórax. Los virus que con mayor frecuencia causan neumonía son el VSR, parainfluenza 3, adenovirus e influenza A.
- **Crup o laringotraqueitis:** se caracteriza por inflamación y obstrucción aguda de la laringe. Los principales virus implicados son parainfluenza 1, 2 y 3, seguidos por influenza A y VSR. Entre sus síntomas se encuentran la ronquera, tos disfónica o "de perro" y un ruido durante la inhalación conocido como "estridor", con o sin dificultad para respirar.



Principales virus implicados:

La mayoría de las veces la infección se adquiere por la inhalación de secreciones infectadas. La aspiración de una pequeña cantidad de secreciones puede ser suficiente para causar la enfermedad, especialmente en los niños más pequeños, aquellos que tengan las defensas bajas o que estén desnutridos. Algunas características de los agentes más frecuentes son:

Virus sincitial respiratorio

Afecta especialmente a niños menores de un año y se contagia a través del contacto directo o a través de las gotas de saliva. La periodicidad del VSR en Colombia se da a lo largo del año, con picos que varían ligeramente según la ciudad. Las temporadas de lluvias y las temperaturas cálidas favorecen la transmisión del virus todo el año. La máxima gravedad se presenta en los niños menores de dos años. En niños mayores y en adultos la infección puede ser asintomática o manifestarse como un resfriado común. El VSR se asocia con la presencia de cuadros de obstrucción bronquial y asma en edades posteriores.

Virus de la Influenza

Hay tres tipos de virus de Influenza que causan enfermedad en seres humanos: A, B y C. La Influenza se puede transmitir por gotas generadas por un enfermo que tose, estornuda, habla o por contacto indirecto, ya que el virus puede permanecer de 1 a 2 días en superficies inanimadas.

Se estima que cada año, la Influenza estacional afecta aproximadamente al 10,5% de la población mundial y produce entre 250.000 y 500.000 muertes. En las zonas tropicales, como en Colombia, no hay un claro patrón estacional y el virus circula todo el año, con picos acentuados durante las temporadas de lluvias.

Los síntomas en la mayoría de las personas son leves, de corta duración o incluso muchos son asintomáticos, en el menor número de casos se comporta clínicamente grave, requiriendo hospitalización y presentando alto riesgo de complicaciones. Los niños también pueden presentar dolores musculares severos y síntomas como náuseas, vómito y diarrea hasta en un 25% de los casos.

Los pacientes con alto riesgo de presentar complicaciones por influenza, como son los niños menores de 2 años o aquellos con enfermedades crónicas, se les debe administrar un tratamiento antiviral. El resto de los casos, suelen mejorar solo con medidas de soporte. La vacunación anual representa la principal estrategia de prevención.

Adenovirus

Este virus afecta a todas las edades y es una causa habitual de infecciones respiratorias altas en niños y adultos. La fuente de contagio es generalmente otro ser humano, el virus se transmite por vía respiratoria y se puede eliminar por vía fecal. La mayoría de las infecciones por adenovirus son asintomáticas. Cuando las infecciones

son sintomáticas, se puede presentar un amplio espectro de manifestaciones clínicas, la mayoría ocurren en niños, causan fiebre y síntomas como faringitis, otitis, tos y amigdalitis. Algunos serotipos pueden generar conjuntivitis, faringitis y fiebre. No se ha demostrado la eficacia de ningún agente antiviral. El tratamiento está dirigido a disminuir los síntomas y consiste en medidas de soporte.

Rinovirus

En los niños las infecciones por rinovirus son más frecuentes que en los adultos y se estima que prácticamente todos los niños han experimentado al menos un episodio de IRA por rinovirus a los 2 años de vida. Este virus está asociado a crisis asmáticas en la infancia y es uno de los agentes más implicados en las infecciones respiratorias agudas suficientemente graves como para precisar hospitalización.

A propósito del Coronavirus 2019 (COVID-19)

Los Coronavirus son un grupo de virus que existen desde hace muchos años, causando enfermedades leves o graves en humanos y animales. Se dividen en 4 géneros: alfa, beta, gamma y delta. En enero de 2020, el agente causal de un grupo de casos de neumonía grave en Wuhan, China, fue identificado como un nuevo betacoronavirus (2019-nCoV). Hasta el 26 de octubre de 2020 se han reportado un poco más de 43 millones de casos en el mundo y más de 1 millón de muertes. En efecto, la mortalidad va desde 0.9% en personas sin factores de riesgo hasta 10.5% en personas con enfermedad cardiovascular de base.

La transmisión puede ser principalmente de persona a persona, por contacto directo o mediante gotas respiratorias que se producen cuando una persona infectada tose o estornuda. Además, hay transmisión al tocar una superficie u objeto que tenga el virus y luego se toque la boca, la nariz o posiblemente los ojos.

Los síntomas podrían aparecer en tan solo 2 días o hasta 14 días después de la exposición y pueden variar de severidad. Los síntomas de la enfermedad en más de un 80% son leves (fiebre, tos, expectoración, malestar general), mientras que aproximadamente el 20% pueden tener manifestaciones clínicas más graves (neumonía y complicaciones clínicas). El 77,8% de las personas afectadas tienen entre 30 y 79 años y sólo un 2% son menores de 20 años.

En la actualidad no existe una vacuna para prevenir la enfermedad. La mejor forma de prevenir es evitando la exposición al virus. No hay un tratamiento antiviral específico, el manejo es de soporte para ayudar a aliviar los síntomas. En los casos graves, el tratamiento debe incluir atención médica para apoyar el funcionamiento de los órganos vitales.

Diagnóstico de las enfermedades respiratorias

El diagnóstico de la IRA suele ser clínico y generalmente no es necesaria la toma de estudios adicionales. Los paraclínicos y las imágenes pueden apoyar el diagnóstico, pero su utilidad es limitada ya que no son específicas

para ninguno de los agentes causales de la enfermedad. Existen pruebas específicas que permiten identificar el germen causal, sin embargo, estas no son necesarias en todos los pacientes y no cambian la conducta ni el tratamiento.

Tratamiento

La mayoría de los casos se autolimitan y se resuelven en pocos días. El tratamiento antibiótico no está justificado salvo que se detecte una infección bacteriana concomitante o se sospeche por datos clínicos y paraclínicos. Entre las medidas de soporte se incluyen: aumento del consumo de líquidos, continuar con la lactancia materna o la alimentación habitual según la edad, realizar limpieza nasal con suero fisiológico cada 3 a 4 horas y el uso de medicamentos para el control de la fiebre. No se recomienda el uso rutinario de medicamentos para quitar la tos, ni remedios caseros.

Medidas de Prevención

Debido a la fácil transmisión de la IRA, es muy importante promover acciones básicas encaminadas a la prevención de esta enfermedad.

- Evite el contacto con personas con gripa. Los enfermos deben utilizar tapabocas y mantener las manos limpias.
- El lavado de manos debe ser con agua y jabón por al menos 20 segundos, especialmente después de ir al baño, antes de comer, y después de sonarse la nariz, toser o estornudar.
- Si es un bebé menor de seis meses, suministre solamente leche materna en mayor cantidad, por lo menos 10 veces al día.
- Si el niño tiene seis meses o más, proporcione alimentos recién preparados, con alto contenido nutricional y energético (frutas, verduras y carnes), y continúe brindando leche materna.
- Evite el contacto con fumadores.
- Cúbrase la nariz y la boca con un pañuelo desechable al toser o estornudar y luego bótelos a la basura.
- Limpie y desinfecte los objetos y las superficies que se tocan frecuentemente, usando un producto común de limpieza.
- Cuando el niño salga a cambios bruscos de temperatura, protéjalo, cubriendo la nariz y la boca.
- **Esté al día con la vacunación de su hijo, especialmente con las vacunas contra Neumococo, Haemophilus influenza tipo B y virus de la Influenza.**

Signos de alarma para una consulta oportuna

Esté atento con niños y niñas menores de 5 años, a la presencia de alguno de los siguientes signos de alarma:

Signos de alarma para consultar por urgencias

Menores de 5 años

- Aumento en la frecuencia respiratoria o respiración rápida.
- Se le hundén las costillas al respirar.
- Presenta ruidos extraños al respirar o "le silba el pecho".
- No quiere comer o beber y vomita todo.
- Fiebre $>38^{\circ}\text{C}$ que no cede con la administración de medicamentos.
- Irritabilidad.
- Decaimiento y somnolencia.
- Ataques o convulsiones.

Escolares, adolescentes y adultos

- Asfixia o dificultad para respirar.
- Dolor en el pecho al respirar o toser.
- Decaimiento o cansancio excesivo.
- Fiebre $>38.3^{\circ}\text{C}$, durante más de dos días.

En conclusión, las IRA constituyen una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en niños a nivel mundial. La mayoría de estas van a ser leves y autolimitadas, sin embargo, es necesario conocer los signos de alarma para consultar de forma oportuna a los servicios de urgencias. Además de aplicar las medidas de prevención, con el fin de evitar la propagación de este tipo de infecciones, **empezando por tener esquema de vacunación al día como primera medida.**

COMITÉ EDITORIAL

- Dra. Marcela Granados • Dra. Diana A. Prieto
- Dr. Jorge M. Madriñán • Dra. Zamira Montoya
- Dr. César A. Arango • Dr. Luis A. Escobar
- Dr. Fernando Sanabria • Dra. Mónica A. Villegas
- Enfermera, Julia A. Leal • Nutricionista, Jeannina Escalante Flórez
- Coordinadora de Comunicaciones, María Isabel Sánchez
- Comunicadora, Vanessa Anturi • Abogado, Camilo A. García
- Comunicadora, Margarita Londoño Vélez

Dirección: Cr. 98 # 18-49

Tel: 331 9090 - Santiago de Cali

E-mail: cartadelasalud@fv.org.co

Citas: centraldecitas@fv.org.co

Versión digital disponible en

www.valledelili.org/cartadelasalud

Diagramación: Alejandra Ayala Camacho

Esta publicación de 40.000 ejemplares es cortesía de:

Síguenos en:  fvcali  fvltv  @FVCal  @fundacionvalledelili  Fundación Valle del Lili



El País



Convulsiones febriles

Adrián García Ron⁽¹⁾ Gema Arriola Pereda⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Clínico San Carlos. Madrid

⁽²⁾ Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

García Ron A, Arriola Pereda G. Convulsiones febriles. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:379-385.



1. INTRODUCCIÓN

Las convulsiones febriles (CF) son el trastorno neurológico más común en la lactancia y primera infancia. Además, constituyen el evento convulsivo más frecuente en humanos.

Se definen como aquellos episodios convulsivos que aparecen durante la lactancia o primera infancia (entre los 6 meses y los 5 años), asociados a fiebre (temperatura > 38 °C), en niños sin anomalías neurológicas ni crisis febriles previas en los que no hay evidencia de infección u otra causa intracraneal definida, ni alteraciones metabólicas o sistémicas que justifiquen su aparición.

Las CF constituyen el evento convulsivo más frecuente en la infancia, con una prevalencia generalmente aceptada de alrededor del 4-5% de todos los niños y una incidencia anual de 460/100 000 en niños < 4 años, con una incidencia máxima a los 18 meses (17-22 meses) y un ligero predominio masculino (1,6:1).

2. ETIOPATOGENIA

Aunque la base biológica de las CF no está bien establecida, parece que se relaciona con la interacción de varios factores:

- **Madurativos.** Esta hipótesis relaciona la predisposición del cerebro inmaduro a presentar CF (mielinización progresiva, apoptosis del exceso neuronal o incremento de la complejidad sináptica). Además, se plantea la hipótesis de una inmadurez en los mecanismos termorreguladores que pueden contribuir a aumentar la susceptibilidad a sufrir una CF.
- **Inmunológicos.** Un desequilibrio entre citoquinas pro- y antiinflamatorias podría representar un papel importante en la patogenia de las CF.
- **Infecciosos.** La mayor parte de las infecciones responsables de las CF son los virus, principalmente *influenza A*, coronavirus humano OCA43 y herpes tipo 6.
- **Genéticos.** Parece clara la predisposición genética a la hora de padecer una CF, según estudios clásicos, en gemelos y familias con CF. La concordancia en gemelos monocigotos es alta (53%) respecto a dicigotos (18%). Además, el riesgo de padecer una CF cuando se tiene un familiar de primer grado con CF ronda el 10-15%. Sin embargo, aunque el patrón de herencia no está todavía bien establecido, se piensa que pudiera seguir un patrón de herencia complejo con múltiples genes implica-

dos, cuya expresión podría estar condicionada por factores ambientales. Se han identificado varios *locus* cromosómicos relacionados con CF y al menos 5 genes causante de síndromes epilépticos que incluyen CF (*SCN1A*, *SCN1B*, *GABRG2*, *GABRD* y *SCN9A*).

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Según las características clínicas clasificamos las CF en:

- **CF simples o típicas** (60-70%). Son aquellas crisis que aparecen en niños con edades entre 6 meses y 5-6 años), sin patología neurológica de base ni crisis afebriles anteriores, en las primeras 24 horas del proceso febril, generalmente con una temperatura superior a 38 °C. Son generalizadas (tónico-clónicas, 80%; tónicas, 13%; atónicas, 3%), breves (<15 min), con poscrítico corto y sin focalidad neurológica.
- **CF atípicas** (30-40%). Generalmente son focales (4%) con o sin generalización secundaria, prolongadas, con paresia posictal de Todd (0,4%) o recurrentes en las primeras 24 horas. Las crisis focales en ocasiones son difíciles de detectar al ser sutiles los signos de focalidad (desviación ocular, asimetrías motoras en el contexto de una crisis bilateral...). Las CF prolongadas (8% de las CF) pueden progresar a un estatus convulsivo febril (5% del total de CF), el cual podría ser la manifestación inicial de un síndrome de hemiconvulsión-hemiplejía (0,06%).

Los principales antecedentes relacionados con la aparición de crisis febriles son: hospitalización prolongada durante el periodo neonatal,

evidencia de un desarrollo psicomotor lento, antecedentes familiares de CF y asistencia a guardería. Cada uno de estos factores se asocia con un riesgo de 6-10% de una primera crisis febril. Los niños con 2 o más factores tienen un riesgo aproximado de tener un primer episodio febril cercano al 28%.

Otro antecedente importante es la vacunación con DTP (difteria-tétanos-pertusis) o con la triple vírica (sarampión-rubeola-parotiditis).

4. EVALUACIÓN DE LAS CRISIS FEBRILES

4.1. Historia clínica y exploración

Son el corazón de cualquier diagnóstico neurológico. Si la historia clínica sugiere un CF, pero el niño mantiene un nivel de conciencia normal, identificamos el foco de la infección mediante la exploración física y no encontramos ningún hallazgo en la exploración neurológica, es innecesaria la realización de pruebas complementarias.

4.2. Análisis de sangre

No existe evidencia para solicitar estudios de laboratorio de forma sistemática a los niños con CF simples. Debe plantearse su realización si existen factores de riesgo o signos de alarma como:

- Edad < 6 meses.
- Lactantes de 6-12 meses no vacunados de *Haemophilus influenzae b* o neumococo.
- Temperatura < 38 °C.
- Tratamiento antibiótico previo.

- Lactantes de 6-12 meses no vacunados o pautas desconocidas.
- Crisis recurrentes.
- Crisis después de las primeras 48 h de fiebre.
- Cualquier signo de atipicidad.

4.3. Punción lumbar (PL)

Debe realizarse ante sospecha de infección del sistema nervioso central (SNC). Hasta un 15% de niños con meningitis pueden asociar crisis, sin embargo, es importante destacar que prácticamente ninguno de ellos va a tener una exploración neurológica normal después de una crisis.

Recomendamos la realización de PL si:

- Signos de infección del SNC: signos meníngeos, fontanela abombada...
- Lactante < 18 meses si no está adecuadamente vacunado.
- Tratamiento antibiótico previo.
- Estatus febriles.
- Alteración prolongada del nivel de conciencia.

4.4. Neuroimagen

No está justificada la realización de estudios de neuroimagen de rutina ni en CF simples ni en aquellas de características atípicas. Aportan poco al diagnóstico y no modifican la conducta terapéutica. La realización de una resonancia

magnética (RM) o tomografía computarizada (TC) craneal podría estar indicada si:

- Sospecha de causa estructural subyacente (etiología sintomática aguda/remota).
- Focalidad neurológica.
- Alteración de conciencia prolongada.
- Estatus febriles.

4.5. Electroencefalografía

Desde hace mucho tiempo existe controversia en torno a la necesidad de realizar estudios de electroencefalografía (EEG) en los niños con CF. El EEG no predice el pronóstico a largo plazo de recurrencia y desarrollo posterior de epilepsia. Sí parece útil en el diagnóstico diferencial de la encefalopatía en muchas situaciones clínicas. Sin embargo, si el nivel de conciencia y la exploración física/neurológica intercrisis es normal, no existe justificación para su realización.

Por lo tanto, la realización de un EEG de forma rutinaria en las CF no está justificado y puede ser más un factor de confusión que una ayuda diagnóstica.

En el caso de realizarlo, podemos encontrar anomalías en un 40% de los mismos (y el porcentaje es mayor cuanto mayor es la edad del niño), en aquellos con anomalías en la exploración o cuando el registro se realiza en la primera semana tras la crisis (1/3 de los pacientes muestra un enlentecimiento anormal del registro durante unos días). En otro tercio de los pacientes podemos encontrar anomalías paroxísticas focales o generalizadas que difícilmente pueden correlacionarse con la existencia de una epilepsia posterior.

5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Delirio febril.
- Temblor febril.
- Síncope febril.
- Crisis parainfecciosas. Son crisis asociadas a procesos infecciosos banales, que afectan a niños de entre 3-6 meses y 4 años, previamente sanos y con desarrollo psicomotor previo y posterior normal. Se producen con temperatura $< 37,8^{\circ}\text{C}$ desde 24 horas antes de iniciar el proceso hasta 7 días después, con una media de 2 días. Desde el punto de vista semiológico suelen ser generalizadas y con tendencia a la agrupación de las crisis durante el cuadro infeccioso. Normalmente son breves (< 5 minutos), el estatus es infrecuente y no suelen repetirse después de 48 horas. No requieren exploraciones complementarias específicas. Solo el 9% repiten crisis benignas afebriles en futuros episodios infecciosos y no precisan tratamiento antiepiléptico para la prevención de nuevas crisis.
- Crisis en el contexto de enfermedad infecciosa del SNC (encefalitis y meningitis).
- Síndrome de Dravet. El cuadro suele iniciarse con CF frecuentes, prolongadas y focales en lactantes menores de 1 año. Es muy difícil diferenciarlo en estadios precoces.
- Encefalopatía epiléptica tras proceso febril en niños previamente sanos: FIRES (*fever-induced refractory epileptic encephalopathy*).

6. TRATAMIENTO AGUDO

La mayoría de las CF duran poco tiempo, por lo que han cedido cuando llegan a los servicios de Urgencias y no precisan ningún tratamiento. Por tanto, si recibimos una CF en fase activa debemos suponer que lleva más de 20 minutos de duración y tratarla como estatus febril.

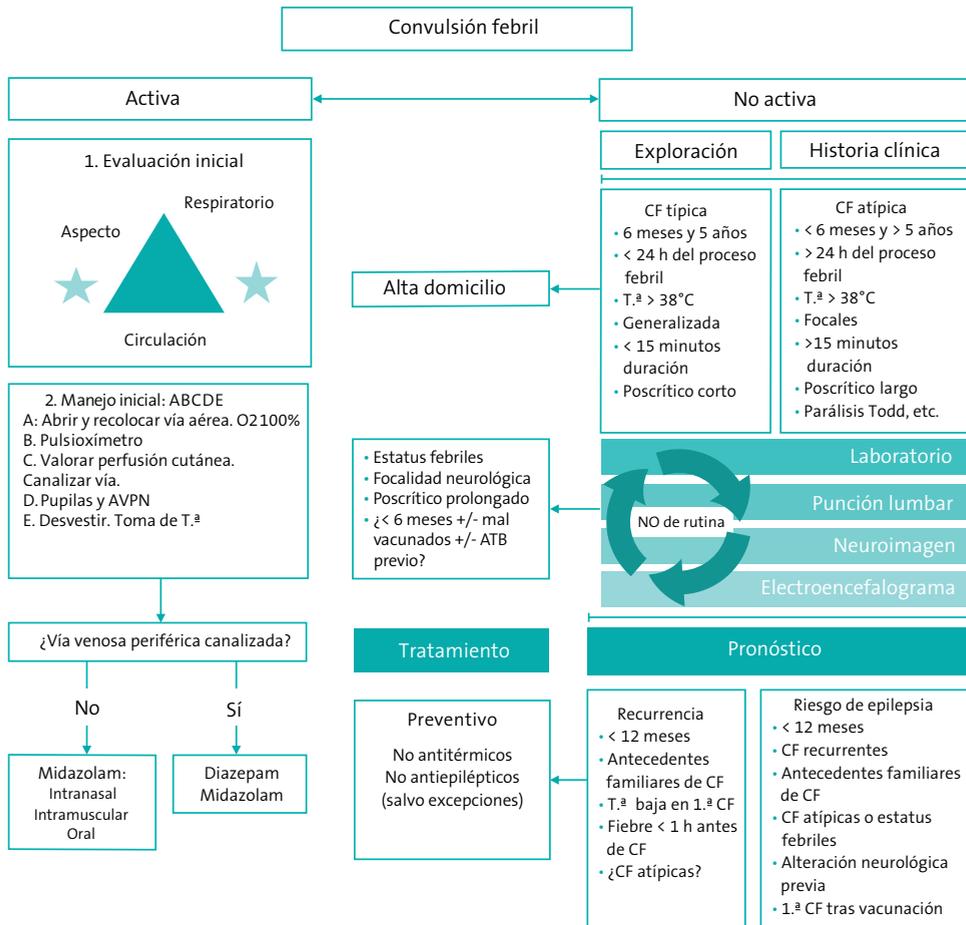
Las crisis deberían ser tratadas lo más precozmente posible. Por ello, los padres y el personal sanitario extrahospitalario deberían recibir formación para el manejo de crisis sin acceso venoso (ver **Figura 1**).

El tratamiento variará según el ámbito en el que se realice.

- Extrahospitalario o personal no médico. El diazepam rectal ha sido hasta ahora el fármaco más utilizado. Sin embargo, el midazolam transmucosa oral ($0,5 \text{ mg/kg}$) es una alternativa segura y eficaz y está más aceptado socialmente.
- Hospitalario o realizado por personal sanitario. El objetivo debe ser asegurar una buena oxigenación cerebral y una correcta función respiratoria, intentar acabar con la actividad convulsiva tan pronto como sea posible, evitar la recurrencia de convulsiones, identificar posibles factores precipitantes, evitar complicaciones metabólicas y evaluar y tratar la posible etiología del estatus.

El tratamiento anticonvulsivo dependerá de:

- Si se realiza sin acceso venoso.

Figura 1. Algoritmo para el manejo de las convulsiones febriles


CF: convulsión febril; **T.ª:** temperatura; **EEG:** electroencefalograma

- Midazolam transmucosa oral (0,5 mg/kg, máximo 10 mg).
- Midazolam transmucosa nasal (0,2 mg/kg, máximo 5 mg) es más seguro y eficaz que el diazepam rectal.
- Mizolam intramuscular (0,2 mg/kg, máximo 5 mg) es tan seguro y eficaz como el

diazepam y el lorazepam intravenosos (IV). Menor tiempo global de resolución de las crisis. Tiene la misma biodisponibilidad que el midazolam IV.

- Si se realiza con acceso venoso periférico.
- El fármaco de primera elección será el diazepam IV (0,3 mg/kg).

7. PROFILAXIS

7.1. Antiepilépticos

Existe evidencia sobre la utilidad del tratamiento intermitente (durante procesos febriles) con diazepam oral, o continua con ácido valproico (VPA) o fenobarbital como tratamiento preventivo de las CF. Sin embargo, y aunque algunas guías clínicas mantienen la indicación del diazepam oral intermitente en niños con estatus febriles o CF recurrentes con ciertas características y continua con VPA cuando lo anterior es ineficaz, desaconsejamos su utilización en todos los casos. Las CF son benignas, edad-dependientes y con un pronóstico neurocognitivo excelente. Además, el tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE) no previene el desarrollo de epilepsia posterior y los posibles efectos adversos superan los beneficios.

Por tanto, si existe una marcada ansiedad familiar, debemos ofrecerles la posibilidad de recibir un soporte emocional y formativo adecuado, que incluya formación en el manejo de una convulsión activa en el ámbito extrahospitalario.

7.2. Antipiréticos

Los fármacos antipiréticos no tienen ningún efecto en la prevención de las CF recurrentes, aunque ayudan a mejorar el bienestar del lactante o niño febril.

8. PRONÓSTICO

Es globalmente favorable.

8.1. Pronóstico neurocognitivo

Las secuelas neurológicas son anecdóticas y excepcionales. Los estudios poblacionales a largo plazo demuestran un desarrollo neurológico normal en los niños con CF.

8.2. Riesgo de recurrencia

Tras una primera CF, recurren de media un 30-45% de los pacientes, y este porcentaje es del 3% para los casos de estatus febriles en niños neurológicamente sanos. Aunque esta posibilidad genera una importante ansiedad familiar, debemos explicar que los riesgos de las CF no aumentan con la recurrencia de estas.

La probabilidad de recurrencia se ha relacionado con los siguientes factores:

- Edad < 1 año (relación inversa edad/riesgo de recurrencia).
- Antecedentes familiares de primer grado con CF.
- Baja temperatura en la primera CF.
- Recurrencia en el mismo proceso febril (bajo umbral convulsivo).
- CF atípicas.

8.3. Riesgo de desarrollo de epilepsia

El riesgo de desarrollar epilepsia en niños con CF varía entre un 2% y un 10%, dependiendo de la duración del seguimiento y el tipo de CF. Las CF atípicas tienen un mayor riesgo de desarrollar epilepsia en comparación con las típicas, especialmente si asocian múltiples signos de

atipicidad u ocurren en un el contexto de un retraso del desarrollo neurológico.

Tienen mayor riesgo:

- < 1 año.
- A partir de la segunda CF.
- Antecedentes familiares de primer grado de epilepsia.
- CF atípicas.
- Anomalías neurológicas previas a la CF (parálisis cerebral, retraso madurativo, microcefalia).
- Primera CF tras vacunación.

- McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, *et al.* Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:205-10.
- Mewasingh LD, Chin RFM, Scott RC. Current understanding of febrile seizures and their long-term outcomes. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62:1245-9.
- Molinero I, Shinnar S. Febrile status epilepticus. *J Pediatr Epilepsy.* 2019;8:79-82.
- Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M, *et al.* New guidelines for management of febrile seizures in Japan. *Brain Dev.* 2017;39:2-9.
- Neligan A, Bell GS, Giavasi C, Johnson AL, Goodridge DM, Shovron SD, *et al.* Long-term risk of developing epilepsy after febrile seizures: a prospective cohort study. *Neurology.* 2012;78:1166-70.
- Vidaurre J. Complex febrile seizures: an update. *J Pediatr Epilepsy.* 2019;8:67-73.
- Vitaliti G, Castagno E, Ricceri F, Urbino A, Di Pianella AV, Lubrano R, *et al.* Epidemiology and therapeutic management of febrile seizures in the Italian pediatric emergency departments: a prospective observational study. *Epilepsy Res.* 2017;129:79-85.

BIBLIOGRAFÍA

- American Academy of Pediatrics. Subcommittee on febrile seizures. Clinical practice guidelines-febrile seizures: guideline for the neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics.* 2011;127:389-94.
- Andrade E. Simple febrile seizures: a benign phenomena? *J Pediatr Epilepsy.* 2019;8:62-6.
- Capovilla G, Mastrangelo M, Romeo A, Vigevano F. Recommendations for the management of febrile seizures. *Epilepsia.* 2009; 50:2-6.

Diagnóstico y manejo de las inmunodeficiencias primarias en niños

M.^a Elena Seoane Reula⁽¹⁾, Sonia de Arriba Méndez⁽²⁾

⁽¹⁾Grupo de Trabajo en Inmunología Clínica de la SEICAP. Sección de Inmuno-Alergia Infantil. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

⁽²⁾Grupo de Trabajo en Inmunología Clínica de la SEICAP. Consulta de Alergia Infantil. Servicio de Alergología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

Seoane Reula ME, de Arriba Méndez S. Diagnóstico y manejo de las inmunodeficiencias primarias en niños. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;2:415-35.



RESUMEN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) ocurren en hasta 1:2000 nacidos vivos. Las IDP son un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios ocasionados por defectos del desarrollo o función del sistema inmunológico. Se clasifican según una combinación de características inmunológicas y clínicas. La mayoría se manifiestan a edad temprana por infecciones, datos de malignidad o por desregulación en la respuesta. En general, la evaluación inicial se guía por la presentación clínica, pero debería incluir con un hemograma completo y cuantificación de inmunoglobulinas. El retraso del diagnóstico se podría explicar a que las infecciones recurrentes pueden ser aceptadas como variaciones de la normalidad. El reconocimiento temprano por cualquier médico de primer contacto es importante para el tratamiento oportuno y un mejor pronóstico.

Palabras claves: inmunodeficiencia primarias; diagnóstico de inmunodeficiencia; tratamiento inmunodeficiencias; infecciones recurrentes; tratamiento con inmunoglobulina; profilaxis.

Diagnostic and management of primary immunodeficiencies in children

ABSTRACT

Primary immunodeficiencies (PID) occur in as many as 1:2000 live births. PID are a heterogeneous group of inherited disorders, the etiology are the defects in the development or function of the immune system. They are categorized according to a combination of immunological and clinical characteristics. The principal PID manifestations are the infections in early age, malignancy and diseases of immune dysregulation. In general, initial evaluation is guided by

the clinical presentation but it should include a complete blood count and quantification of immunoglobulins at the beginning. The delay in diagnosis could be explained due to a perception that the recurrent infections are normal process. The early diagnosis of PID by primary care physicians is important to opportune treatment and better prognosis.

Key words: primary immunodeficiency; immunodeficiency diagnostic; management of immunodeficiency; recurrent infections; immunoglobulin therapy; prophylaxis.

1. INTRODUCCIÓN

Los seres vivos estamos expuestos a agresiones externas de forma continua. Gracias al sistema inmune, tenemos protección contra estas agresiones. El sistema inmune tiene como principal función el diferenciar los antígenos propios, y tolerarlos, de los antígenos que nos son extraños.

Las inmunodeficiencias se clasifican en **primarias**, si son congénitas, es decir si se deben a alteraciones genéticas, que pueden ser heredadas o surgir *de novo*, o **secundarias**, como podrían ser las debidas fármacos inmunosupresores o a enfermedades que cursan con pérdida de anticuerpos o linfocitos, como podrían ser el síndrome nefrótico o la malnutrición.

Son muchas las veces en las que a un pediatra le llama la atención el número de infecciones que está teniendo un niño y considera necesario el iniciar un primer estudio inmunológico que pueda orientarle sobre si realmente está ante un paciente inmunodeficiente o no.

Cualquier pediatra debe conocer los síntomas de alerta de inmunodeficiencia, los grupos más frecuentes de inmunodeficiencias y realizar un estudio básico que permita una orientación diagnóstica previa a su derivación a una consulta especializada. Será importante que sepamos

reconocer una inmunodeficiencia grave, dado que deberemos actuar con la urgencia que requiere. También, una vez diagnosticado, en sus controles vigilaremos que cumple las profilaxis antibióticas si las requiera y si realiza unas medidas preventivas adecuadas.

La gran variedad de estas enfermedades, en continuo crecimiento en cuanto a número y en cuanto a sus bases moleculares y genéticas, así como su rareza, complica enormemente el estudio de estas.

2. EPIDEMIOLOGÍA

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son enfermedades raras. La distribución de las IDP varía en diferentes grupos de población, pero a nivel global, en los países desarrollados, se estima una prevalencia mínima entre 1,5 y 18,8 por cada 100 000 habitantes^{1,2}, si exceptuamos el déficit aislado de IgA, que es mucho más frecuente³.

3. SIGNOS DE ALERTA DE INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA

Existen unos signos que nos deben hacer sospechar que el niño ante el que estamos puede tener una inmunodeficiencia primaria (IDP).

La mayoría de las veces se presentan en forma de infecciones recurrentes excepto los síndromes autoinflamatorios que cursan con fiebre e inflamación que, al existir un protocolo específico, no se profundizará en este. A veces es difícil saber, sobre todo a ciertas edades, como cuando empiezan la escolarización y tienen frecuentes infecciones, hasta dónde llega la normalidad, o bien si ya debemos iniciar una primera línea de despistaje. Los signos de alerta son discretamente diferentes si el niño es un lactante o se trata ya de un niño mayor⁴. De forma global, destacarían los que se han llamado los diez signos de alerta de inmunodeficiencia primaria⁵ (**Tabla 1**). Cumpliendo dos o más de estas señales sería probable un diagnóstico de inmunodeficiencia primaria, por lo cual, el niño debería ser estudiado.

Tabla 1. Diez signos de alerta de las inmunodeficiencias primarias⁵

1. Cuatro o más otitis en un año
2. Dos o más sinusitis en un año
3. Dos o más neumonías en un año
4. Abscesos recurrentes en órganos o cutáneos profundos
5. Aftas persistentes en la boca o candidiasis después del año de vida.
6. Dos o más infecciones profundas, incluyendo la sepsis.
7. Dos o más meses tomando antibiótico con escasos resultados
8. Necesidad del uso de antibióticos intravenosos para resolver las infecciones
9. Dificultad para crecer y ganar peso normalmente
10. Antecedentes familiares de inmunodeficiencia primaria

Existen también otros datos que nos deberían alertar de una posible inmunodeficiencia, como serían la presencia de bronquiectasias no explicadas por otro motivo, la diarrea persis-

tente, la caída del cordón umbilical retardada (más de 4 semanas), la fiebre recurrente o persistente, la presencia de distrofias asociadas a infecciones o las infecciones posvacunales tras vacunas de virus vivos.

4. CLASIFICACIÓN DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Una vez que ya tenemos la sospecha de una posible inmunodeficiencia, debemos iniciar su estudio, pero si conocemos los diferentes grupos de IDP, podremos hacer ese estudio de forma guiada y más efectiva.

Se han descrito más de 300 tipos de IDP y cada dos años se actualiza la clasificación de estas, con el apoyo de la Unión Internacional de las Sociedades de Inmunología (IUIS). La última clasificación del año 2017⁶, diferencia nueve grupos (**Tabla 2**) de IDP.

Tabla 2. Clasificación de las inmunodeficiencias primarias

1. Inmunodeficiencias combinadas
2. Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas
3. Inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos
4. Enfermedades de desregulación inmune
5. Defectos del número y función de las células fagocíticas
6. Defectos de la inmunidad intrínseca e innata
7. Enfermedades autoinflamatorias
8. Defectos de la cascada del complemento
9. Fenocopias de inmunodeficiencias congénitas

A pesar de esta clasificación, debemos tener en cuenta que son cuatro los grupos de inmunodeficiencias que englobarían aproximadamen-

te un 95% de las mismas⁷. Estos cuatro grupos son: inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos, inmunodeficiencias combinadas, defectos de los fagocitos y defectos del complemento.

5. CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS DIFERENTES GRUPOS DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS^{4,8,9}

Nos centraremos en los cuatro grupos que, como decíamos, constituyen la mayor parte la IDP (Tabla 3).

5.1. Inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos

Constituyen más del 60% de todas las IDP según los diferentes registros de estas. En este grupo englobamos entidades como la agammaglobulinemia ligada a X o recesiva, la in-

munodeficiencia variable común, el déficit de subclases de IgG, la deficiencia selectiva de IgA, el déficit de anticuerpos específicos y la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia. Esta última, más que una inmunodeficiencia, es un retraso en la maduración del sistema inmune, que se resuelve hacia los 4 años.

De forma característica, todas ellas, excepto el déficit de IgA, que suele ser asintomático, tienen infecciones de repetición. Sus manifestaciones infecciosas suelen iniciarse a partir de los 5-6 meses, aunque algunos pacientes no tienen síntomas evidentes hasta la edad adulta. No se manifiestan en los primeros meses de vida, debido al paso transplacentario de la IgG materna, que les va a proteger durante ese tiempo.

La clínica habitual son las infecciones de repetición, principalmente respiratorias y digestivas, destacan las infecciones por gérmenes encapsulados y por enterovirus. Las infecciones res-

Tabla 3. Clínica en los principales grupos de inmunodeficiencias primarias

Inmunodeficiencias combinadas	Infecciones graves Infecciones posvacunales	Desde el nacimiento	Virus, bacterias, gérmenes oportunistas (<i>Candida</i> , <i>Pneumocystis jiroveci</i> ...)
Inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos	Infecciones respiratorias, digestivas Meningoencefalitis (agammaglobulinemia ligada a X) Autoinmunidad (citopenias...)	Desde los 5-6 meses	Gérmenes encapsulados (neumococo, <i>H. influenzae</i>) Enterovirus
Defectos del número y función de las células fagocíticas	Infecciones cutáneas, respiratorias, digestivas Linfadenitis Hepatitis. Colitis Gingivitis Granulomas	Cualquier edad	Bacterias (catalasa + si enfermedad granulomatosa crónica) Hongos (<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Nocardia</i>). Micobacterias
Defectos de la cascada del Complemento	Infecciones piógenas Meningitis y sepsis	Cualquier edad	Gérmenes encapsulados <i>Neisseria</i> spp.

piratorias repetidas pueden dar lugar a bronquiectasias, las cuales son una manifestación típica de este grupo en los niños mayores y, sobre todo, en los adultos. Es importante destacar que algunas de las entidades, incluidas en este grupo de IDP, cursan frecuentemente con fenómenos de autoinmunidad, como citopenias. Los pacientes con inmunodeficiencia variable común se ven afectados por citopenias en aproximadamente un 20% de los casos¹⁰, en ocasiones son la primera de sus manifestaciones.

Otras manifestaciones menos frecuentes de este grupo serían la linfoproliferación, los granulomas o la mayor frecuencia de neoplasias, principalmente hematológicas y digestivas^{10,11}.

5.2. Inmunodeficiencias combinadas

Constituyen casi el 15% de las IDP. Son las antiguamente llamadas inmunodeficiencias celulares. Ahora se prefiere el término de inmunodeficiencias combinadas, debido a que al alterarse el linfocito T, se altera a su vez la producción de anticuerpos, ya que el linfocito T es necesario para la activación del linfocito B. Existe un amplio abanico de entidades englobadas en este grupo. De forma general, podríamos decir que se trata de inmunodeficiencias muy graves. Se produce en ellas un déficit de linfocitos T con afectación o no de linfocitos NK y B, pero todas cursan con disminución de las inmunoglobulinas.

La inmunodeficiencia combinada grave se puede manifestar desde el nacimiento, con infecciones muy graves respiratorias, digestivas o sepsis. Los gérmenes implicados son bacterias, virus y gérmenes oportunistas (hongos y micobacterias). También pueden verse lesiones cutáneas tipo enfermedad injerto contra hués-

ped o alopecias. Ante esta sospecha clínica se debe valorar al paciente de forma inmediata, constituyen una urgencia y como tal, se debe derivar a un centro donde pueda ser manejado de forma óptima.

Cuando una inmunodeficiencia combinada se manifiesta en la adolescencia o en la edad adulta, además de las infecciones suelen tener signos de desregulación inmune como granulomas, linfoproliferación, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad inflamatoria intestinal, presencia de autoanticuerpos o vasculitis¹².

5.3. Defectos en el sistema complemento

Constituyen aproximadamente un 10% de las IDP. Las funciones principales del sistema complemento son la actividad antiinfecciosa, la actividad inflamatoria, la eliminación de inmunocomplejos y la quimiotaxis de células fagocíticas. Por tanto, un déficit en este sistema puede cursar con infecciones sinopulmonares recurrentes, por gérmenes encapsulados y, de forma característica, por bacterias *Neisseria*. Asimismo, los defectos de los primeros componentes pueden cursar con autoinmunidad, con enfermedad por inmunocomplejos, principalmente lupus eritematoso sistémico¹³.

5.4. Defectos en el número o función de los fagocitos

Pueden manifestarse a cualquier edad. Son características de este grupo las aftas y la periodontitis. Las infecciones son con frecuencia respiratorias, cutáneas, formado abscesos. En algunas entidades de este grupo, como en la granulomatosa crónica se observan con frecuencia fenómenos inflamatorios (colitis, pleuritis...) y granulomas a diferentes niveles como

por ejemplo a nivel gastrointestinal o el tracto genitourinario¹⁴.

Los déficit de adhesión leucocitaria cursan con infecciones graves no purulentas, desde el nacimiento, junto con problemas para la cicatrización y caída retardada del cordón umbilical.

6. DIAGNÓSTICO DE UNA INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA^{9,15-17}

Una vez sospechamos una IDP, en base a un conjunto de síntomas y signos que permiten identificar patrones clínicos bastante bien definidos que se extraen de una correcta historia clínica con una exploración física y anamnesis detallada, lo primero que se debe descartar son las causas de inmunodeficiencia secundaria.

La **historia clínica** es el elemento fundamental en el diagnóstico, es fundamental recoger datos como:

- Edad de debut de la enfermedad.
- Antecedentes familiares: IDP, atopia, consanguinidad entre progenitores, etc.
- Antecedentes personales: signos de sospecha.
- Patrón clínico predominante: infecciones, incluyendo localización y tipo de germen, autoinmunidad, fiebre recurrente...
- Exploración física minuciosa.
- Rasgos faciales: nariz, orejas, ojos, labios, prominencias.
- Proporciones corporales, examen nasofaríngeo, adenopatías, lesiones cutáneas.

Auscultación respiratoria y cardiovascular. Visceromegalias. Pupilas, pares craneales, fuerza motora, sensibilidad, reflejos osteotendinosos, marcha, articulaciones.

7. ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS SEGÚN SOSPECHA CLÍNICA¹⁶⁻¹⁷

Se solicitarán las pruebas complementarias según la sospecha clínica.

7.1. Evaluación inicial: pruebas complementarias básicas

Los estudios de laboratorio deben ir dirigidos según la sospecha clínica. En la mayoría de los pacientes, el primer nivel de estudio incluye **hemograma, cuantificación de inmunoglobulinas y bioquímica**. Este estudio inicial tan sencillo puede detectar hasta la mitad de las IDP.

En caso de infecciones por gérmenes poco habituales o fallo de medro, se debe considerar la posibilidad de una inmunodeficiencia combinada y se debe descartar la infección por VIH y realizar estudio de subpoblaciones linfocitarias. Los pacientes con alta sospecha de ID combinada deben ser remitidos lo antes posible a un centro de referencia con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de estas patologías.

- **Hemograma.** Se debe valorar especialmente la presencia de citopenias. También se debe realizar un frotis de sangre periférica para excluir la presencia de blastos y valorar otras alteraciones.
- **Linfopenia.** La cifra de linfocitos totales y linfocitos T es más elevada en los primeros meses de vida y disminuye con

la edad (Tabla 4). Siempre se debe considerar inmunodeficiencia **en niños con linfopenia (<2000/mm³), especialmente en lactantes menores de 6 meses**, aunque la mayoría son transitorias y secundarias a infecciones virales. Sin embargo, el 80% de niños con ID combinada grave presenta linfopenia. Se debe descartar infección por VIH y remitir a un centro especializado para estudio y despistaje de ID combinada.

- **Neutropenia. Se considera neutropenia valores de <1500 neutrófilos/mm³. Se debe tener en cuenta la posible variación según el origen étnico, ya que niños sanos de raza negra tienen habitualmente recuentos más bajos.** La causa más frecuente es la neutropenia en el contexto de infecciones virales leves. Otras causas son los fármacos, neutropenia autoinmune y algunas IDP. Hasta el 20% de pacientes con agammaglobulinemia presentan neutropenia. El frotis de sangre periférica permite evaluar la maduración de los

neutrófilos y ayuda a destacar una neutropenia congénita.

- **Trombopenia**, especialmente con plaquetas pequeñas, característica del síndrome de Wiskott-Aldrich y puede ser la forma de debut de muchas IDP.

- **Cuantificación de inmunoglobulinas IgG, IgM e IgE (Tabla 4).** Los valores deben interpretarse siempre teniendo en cuenta la edad del paciente y el contexto clínico. En los primeros 2-3 meses de vida, las cifras de IgG pueden ser normales incluso en IDP humorales por el paso transplacentario de IgG materna en el último trimestre. En caso de hipogammaglobulinemia, debemos valorar si existe una pérdida de proteínas.
- **Bioquímica.** Permite valorar si existe una pérdida de proteínas, como por ejemplo síndrome nefrótico, linfangiectasia o quilotórax, que a menudo asocian también hipoalbuminemia y linfopenia.

Tabla 4. Rangos normales de linfocitos totales y de las inmunoglobulinas según la edad

	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)	Linfocitos (cel/mm ³)
Recién nacidos (término)	610-1540	1-4	6-30	2200-6900
3 meses	170-560	5-50	30-100	3900-11 300
6 meses	200-670	8-70	30-100	4000-9000
1 año	330-1160	10-100	40-170	3100-8900
2-6 años	400-1100	10-160	50-180	2300-5600
7-12 años	600-1230	30-200	50-200	1300-4300
Adultos	700-1600	70-400	40-230	1110-2600

Adaptado de Jolliff CR *et al.* Reference intervals for serum IgG, IgA, IgM, C3, and C4 as determined by rate nephelometry. Clin Chem. 1982 Jan;28(1):126-8 y Comans-Bitter WM, *et al.* Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood Reference values for lymphocyte subpopulations. J Pediatrics. 1997 Mar;130(3):388-93.

Con estas tres pruebas complementarias ya podemos observar algunas alteraciones analíticas típicas de algunas IDP:

- Linfopenia: inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), síndrome de DiGeorge, hipoplasia cartílago-pelo, agammaglobulinemia ligada al X (AXL), ataxia-telangiectasia.
- Neutropenia: neutropenia congénita, neutropenia cíclica, síndrome de hiper-IgM-XL (CD40L), disgenesia reticular, agammaglobulinemia-XL, IDVC.
- Neutrofilia: defectos de la adhesión leucocitaria, excepto LAD3.
- Eosinofilia: síndrome de Omenn, síndrome de hiper-IgE, síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia.
- Hipocalcemia: síndrome de DiGeorge.
- Trombopenia: síndrome de Wiskott-Aldrich, IDVC.
- Ácido úrico bajo: déficit de PNP.
- Alfa-feto-proteína elevada niños mayores de 1 año: ataxia-telangiectasia.
- Aumento de triglicéridos/disminución de fibrinógeno/citopenias: síndrome hemofagocítico.

Descartar causas secundarias de la inmunodeficiencia (ver protocolo específico de Inmunodeficiencias secundarias):

- Determinar gérmenes causales (cultivos, reacción en cadena de la polimerasa [PCR] para virus, etc.). Las serologías no sirven si hay déficit de anticuerpos.

- Descartar inmunodeficiencia secundaria (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], citomegalovirus [CMV]...).

- Determinaciones dirigidas a diagnóstico diferencial (fibrosis quística, malabsorción...).

El estudio de los procesos infecciosos. Puede ser necesario demostrar directamente la presencia del patógeno (cultivo, PCR) ya que los resultados de pruebas basados en la producción de anticuerpos (serología) o la respuesta de inmunidad celular (prueba de la tuberculina, test de liberación de interferón- γ) no son útiles en muchos pacientes con IDP.

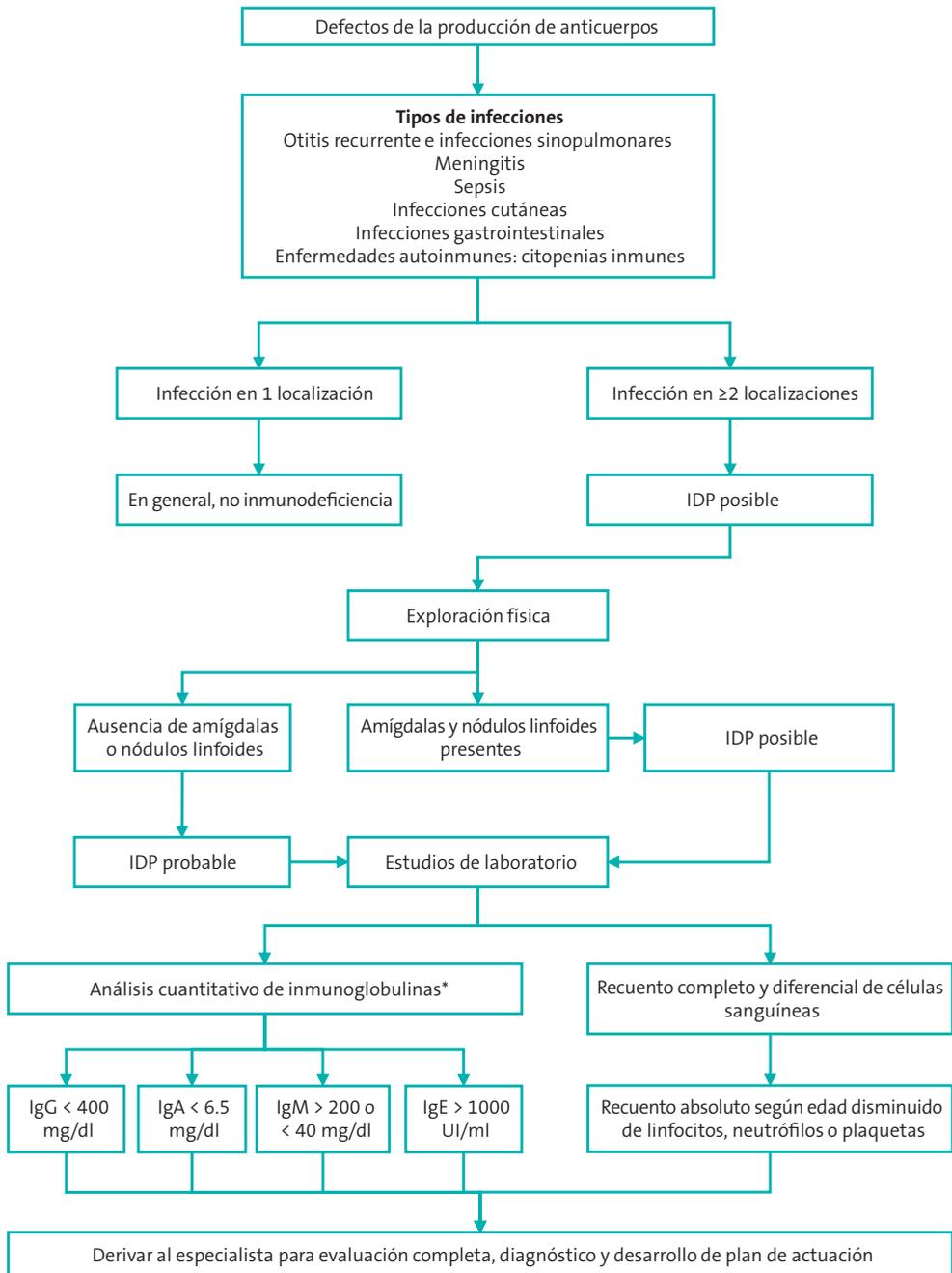
7.2. Evaluación secundaria: según fenotipo de expresión clínica

7.2.1. Defectos de la producción de anticuerpos (Figura 1)

Tenemos que pensar que es posible que nos encontremos ante una inmunodeficiencia primaria de anticuerpos, en el caso de un paciente que haya presentado al menos dos infecciones del tipo:

- Otitis recurrente.
- Sinusitis o neumonía febril.
- Meningitis.
- Sepsis.
- Infección cutánea.
- Infección gastrointestinal.
- Citopenias autoinmune.

Figura 1. Defectos de la producción de anticuerpos



*Valores para niños >2 años. Para <2 años, ver los rangos de normalidad por edad (Tabla 1).

En estos casos hay que realizar una exploración física exhaustiva buscando sobre todo **linfadenopatías**, cuya ausencia aumentaría el grado de sospecha.

Estudios que se deben de realizar: hemograma y recuento de inmunoglobulinas.

En general, se recomienda valoración por especialista en todos los pacientes mayores 2 años que presenten alguno de estos supuestos:

- IgG <400 mg/dl.
- IgA <10 mg/dl.
- IgM >200 o <50 mg/dl.
- IgE >1000 UI/ml.
- Linfopenia, neutropenia o trombopenia.

7.2.2. Defectos celulares o combinados (Figura 2)

Deberá valorarse la posibilidad de encontrarnos ante un defecto de la inmunidad celular o combinada ante las siguientes circunstancias:

- Escasa ganancia ponderal o fallo de medro desde el nacimiento.
- Reacciones graves tras la administración de vacunas vivas.
- Infecciones por gérmenes poco frecuentes (*Salmonella*, *Mycobacteria*, *Pneumocystis*), hongos (*Candida*) o virus.
- Diarrea prolongada/crónica.

En estos casos hay que realizar siempre una exploración física exhaustiva, buscando sobre todo posibles **alteraciones cutáneas** y la presencia o ausencia de **linfadenopatías/tejido linfoide**.

Se debe descartar siempre infección por VIH.

Estudios recomendados: hemograma completo. Es importante recordar en este punto que el niño nace con una linfocitosis fisiológica y se consideran patológicos los siguientes supuestos:

- Linfopenia:
 - Neonatos: $\leq 2500/\mu\text{l}$.
 - 5-6 meses: $\leq 4000/\mu\text{l}$.
 - Adultos: $\leq 1000/\mu\text{l}$.
- Trombocitopenia.
- Neutropenia.

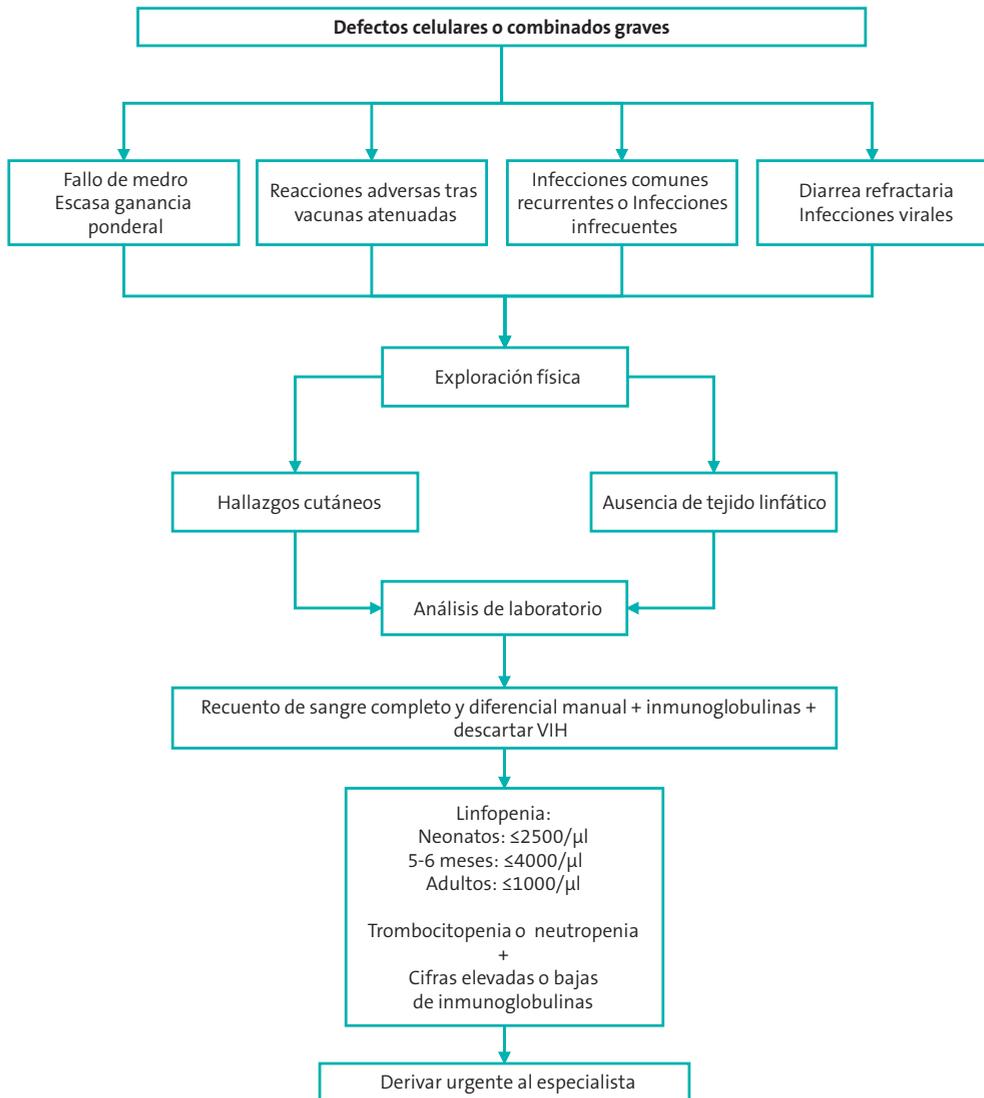
7.2.3. Defectos de los fagocitos (Figura 3)

Deberá valorarse la posibilidad ante un paciente que presente alguna de las siguientes circunstancias:

- Infecciones piógenas recurrentes.
- Infecciones por *Serratia*, *Klebsiella*, *Candida*, *Aspergillus* y otros hongos.
- Granulomas.

En estos casos habrá que realizar siempre una exploración física exhaustiva que incluya la **piel**

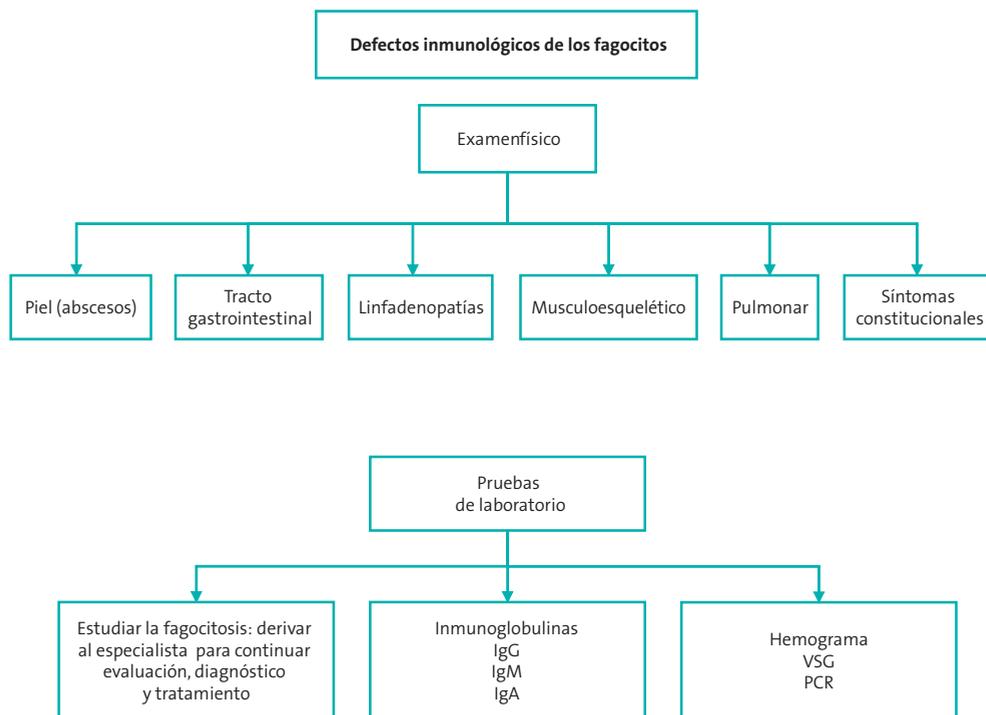
Figura 2. Defectos celulares o combinados graves



y la presencia de **adenopatías**, el **tracto gastrointestinal**, el **sistema musculoesquelético**, los **pulmones** y hacer hincapié en la presencia de síntomas que indiquen un **síndrome constitucional**.

Estudios: hemograma, velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva, IgE total. Estudio de la capacidad oxidativa y fagocítica de los neutrófilos

Figura 3. Defectos inmunológicos de los fagocitos



7.2.4. Defectos del complemento (Figura 4)

Deberá valorarse ante un paciente que presente una de las siguientes circunstancias:

- Tipo 1. Infecciones graves como bacteriemia, meningitis, e infecciones sistémicas por gérmenes encapsulados. Infecciones recurrentes respiratorias (del área otorrinolaringológica y neumonías).
- Tipo 2. Angioedema, edema laríngeo y dolor abdominal recurrente.

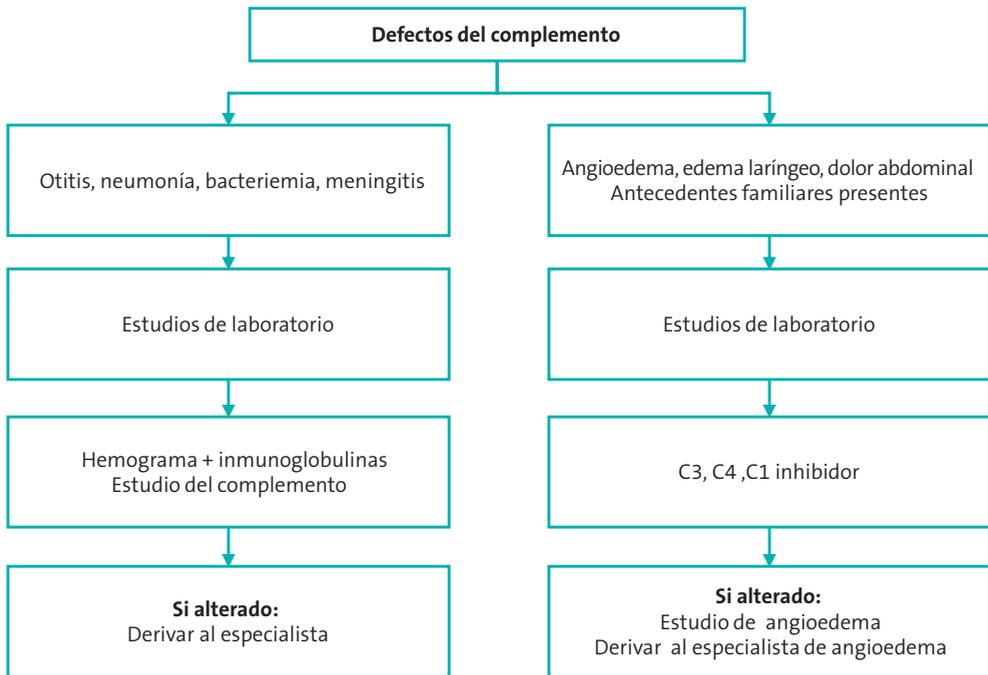
Estudios que hay que realizar: hemograma, cuantificación de inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM y subclases de IgG:

- Tipo 1. Componentes del complemento (C3 y C4), así como la actividad del complemento mediante el estudio de la actividad hemolítica.
- Tipo 2. Componentes del complemento (C3 y C4), C1 esterasa inhibidor.

7.3. Evaluación terciaria: estudios específicos dirigidos según sospecha clínica

Son estudios de un nivel superior que permiten investigar en profundidad el defecto en cuestión. Estos estudios deben solicitarlos personal entrenado en el manejo de la patología para una correcta evaluación e interpretación de los resultados.

Figura 4. Defectos del complemento



- Expresión de marcadores de superficie en las diferentes subpoblaciones linfocitarias y proliferación linfocitaria a mitógenos.** Se deben valorar los números absolutos y relativos. Pueden variar con las infecciones, especialmente si son graves (CMV, parvovirus, virus de Epstein-Barr [VEB]). Además, unas subpoblaciones normales no descartan por completo una IDP.
- Habitualmente se determinan linfocitos T (CD3), que a su vez pueden ser CD4 y CD8, linfocitos B (CD19) y células NK (CD56). La relación normal CD4/CD8 es 1,5-2,1. Se estudia la proliferación linfocitaria en respuesta a diferentes estímulos, y en comparación con un control sano. Está indicada en **sospecha de inmunodeficiencia con mayor afectación del componente celular.**
- Respuesta a vacunas.** Permite estudiar **la funcionalidad de la inmunidad humoral.** La medición de la formación de anticuerpos en respuesta al antígeno puede ser de dos tipos: respuesta frente a antígenos proteicos (tétanos, difteria) y frente a antígenos polisacáridos. Los mecanismos inmunológicos para generar cada una de las dos respuestas son diferentes (**T-dependiente en antígenos proteicos y T-independiente en antígenos polisacáridos**). La respuesta a antígenos proteicos se puede estudiar a cualquier edad en personas vacunadas y los **polisacáridos en mayores de 2 años.** En caso de tener títulos bajos basales, se puede administrar una dosis de recuerdo y repetir los títulos pasadas 4-6 semanas. La vacuna contra *Salmonella* es también polisacárido capsular, pero la determina-

- ción de anticuerpos antisalmonela no está disponible en muchos hospitales.
4. También se pueden evaluar los **anticuerpos naturales** (isohemaglutininas anti-ABO): a partir de los 2 años.
 5. **Subclases de inmunoglobulinas.** IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Estas se deben solicitar en mayores de 7 años con sospecha de **ID humoral**.
 6. **Complemento.** La determinación de la actividad hemolítica permite identificar la mayoría de los defectos. Y cuantificación de los factores C3 C4 y factor B.
 7. **Test de dihidrorodamina.** Determinación de la capacidad oxidativa del neutrófilo mediante citometría de flujo mediante el test de dihidrorodamina (DHR) o realización de *burst-test*. Y el estudio de la capacidad de fagocitosis (*phago-test*). En sospecha **de enfermedad granulomatosa crónica**.
 8. **Otros:**
 - f. Determinación de otros marcadores mediante citometría de flujo, estudios de repertorio de linfocitos T, *T-cell receptor excision circles* o marcador de la linfopoyesis de los linfocitos T (TREC).
 - g. Investigación de vías de activación de TLR (TLR4, o TLR3, TLR8, TLR9): infecciones graves por neumococo o herpes virus.
 - h. Investigación del eje IFN γ /IL12-IL23: En la infección por micobacterias atípicas y *Salmonella*.
 - i. Defectos de señalización de IL-17: candidiasis mucocutánea crónica.
 - j. Estudio del número y función de NK, expresión de perforina: síndrome hemofagocítico.
9. **Estudios genéticos.** Las IDP están causadas por defectos en los genes involucrados en el desarrollo y función del sistema inmunitario. Se conocen muchos defectos genéticos que causan algunas IDP, como las IDCG, la EGC, síndrome de hiper-IgE, síndrome de Wiscott-Aldrich, ALX, los defectos del complemento, etc. La mayoría de estos defectos son heredados de los progenitores, pero otros pueden darse por mutaciones durante la gestación. Mediante el análisis del ADN del paciente, se puede:
 - a. Identificar los defectos presentes y confirmar el diagnóstico de una IDP concreta.
 - b. Ayudar en las decisiones sobre el tratamiento, incluyendo la substitución del gen defectuoso.
 - c. Predecir cómo cada IDP puede afectar al paciente en el futuro (pronóstico).
 - d. Diagnóstico prenatal.
 - e. Consejo genético a la hora de tener descendencia e informar sobre el riesgo de transmitir la IDP a sus hijos.
 - f. Los estudios genéticos son las pruebas complementarias de mayor utilidad para diagnosticar a un paciente con un síndrome autoinflamatorio.

Existen varias técnicas para el diagnóstico genético de las IDP, así, se puede estudiar una mutación concreta en el caso de que se tenga una sospecha muy específica. Es decir, por ejemplo, en una agammaglobulinemia en un varón, se estudiarán mutaciones en el gen que codifica la Btk (síndrome de Bruton). Pero en ocasiones lo que se tiene un fenotipo clínico y un perfil inmunológico parecido o dudoso para estos casos existen paneles multigen como por ejemplo ante la sospecha de una inmunodeficiencia combinada de célula T y B, que incluyen estos genes: *IL2RG*, *JAK3*, *ADA*, *RAG1*, *RAG2*, *DCLRE1C*, *IL7R*, *CD3D*.

En general los estudios genéticos se deben solicitar por personal entrenado y se debe realizar en centros especializados y por personal cualificado.

8. PRINCIPIOS GENERALES DE MANEJO Y TRATAMIENTO DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS^{15,17}

Revisaremos muy brevemente los diferentes aspectos de interés.

8.1. Medidas generales

- **Soporte nutricional:** fundamental en pacientes con IDCG en espera y tras la realización del TPH, y pacientes IDVC con clínica digestiva: pueden requerir suplementos enterales o alimentación parenteral y suplementos vitamínico y de hierro.
- **Prevención de infecciones:** evitar aglomeraciones, uso de mascarillas, promoción de hábitos sanos (evitar el consumo de sustancias y el tabaco). Gammaglobulina anti varicela zóster precoz tras contactos con dicho virus

en pacientes de riesgo. Se recomienda vacunación antigripal anual de los contactos.

- **Transfusión de hemoderivados:** irradiados y CMV negativos en inmunodeficiencias de linfocitos T (IDCG, IDC, ID secundaria a inmunosupresión, proceso oncológico o pos-TPH). Se deberán tomar precauciones adecuadas ante la administración de hemoderivados a pacientes con déficit de IgA.
- **Soporte emocional y psicológico:** además del soporte profesional, las asociaciones de pacientes tienen gran valor como apoyo, asesoramiento y refuerzo.

8.2. Vacunas

En pacientes de riesgo especial (agammaglobulinemia congénita e IDC), **evitar la vacunación con gérmenes vivos** (sarampión, rubeola, parotiditis, varicela, polio oral, BCG) a los contactos que conviven, o aislar al paciente de estos durante dos semanas.

Se puede administrar sin riesgos a los mismos pacientes el resto de las vacunas de gérmenes inactivados, aunque dependiendo de la profundidad de la ID pueden no ser eficaces. En caso de tratamiento con gammaglobulina sustitutiva, se deberán administrar en la mitad del intervalo entre dos dosis, e incluso aumentar puntualmente este intervalo.

Se recomienda la vacunación anual de la gripe en los pacientes con capacidad de respuesta de anticuerpos, aunque sea residual, incluida IDVC.

En pacientes con déficit aislado de IgA o IDP diferentes a las de anticuerpos o de linfocitos T (déficits de complemento, de fagocitosis y de

inmunidad innata, la mayoría de los síndromes de diGeorge, etc.), es recomendable la administración del resto de las vacunas del calendario vacunal, incluyendo vacuna antineumocócica conjugada trecevalente, y en la mayoría vacuna antimeningocócica conjugada tetravalente.

Se aconseja vacunar de triple vírica a los pacientes con síndrome de DiGeorge con estado inmunitario bueno (cifras de linfocitos T y linfocitos CD4 adecuadas).

8.3. Atención específica al recién nacido con IDCG segura o posible

Si hay antecedentes familiares de IDCG, conviene conservar el cordón umbilical para eventualmente utilizarlo si se confirma el diagnóstico, o para uso posterior en hermanos afectados si se comprueba compatibilidad HLA. Se estudiará inmediatamente al paciente (hematimetría, inmunoglobulinas, aunque en las primeras semanas de vida no tienen valor), poblaciones linfocitarias, estimulación con mitógenos y presencia de quimerismo materno. Hay que decir que en la actualidad se está realizando un esfuerzo desde las diferentes sociedades científicas, así como las asociaciones de pacientes, para incluir en todas las comunidades en el cribado neonatal la IDCG.

Se valorará la posibilidad del aislamiento del niño (aislamiento inverso, cámara de flujo laminar...), y si el diagnóstico inmunológico se confirma se iniciará profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol y tratamiento con gammaglobulina.

8.4. Tratamiento sustitutivo con gammaglobulina

Es el tratamiento de elección de las IDP de anticuerpos y fundamental en el soporte de las IDC.

Las gammaglobulinas inespecíficas humanas se componen mayoritariamente de IgG (>95%), y pequeñas cantidades de IgM e IgA, se usan por vía subcutánea o endovenosa. La dosis es de 400 mg/kg/mes inicialmente, y se modifica en función de la respuesta clínica y buscando siempre valores de IgG adecuados: por debajo de 400 mg/dl el riesgo de neumonía aumenta de forma notable, y por cada incremento de 100 mg/dl en los valores de IgG la incidencia de neumonía desciende un 27%¹⁸. En principio se buscarán valores valle de IgG superiores a 700 mg/dl (pre-infusión). Si hay bronquiectasias, mal control de las infecciones u otras complicaciones se aumentará la dosis (hasta 800 a 1.000 mg/kg) y acortarán los periodos de la administración de gammaglobulinas (15-21 días), buscando niveles de IgG mayores de 900 mg/dl, y se valorará antibioterapia profiláctica. Se controlarán los valores de inmunoglobulinas inicialmente con periodicidad mensual, y semestral tras alcanzar valores estables.

Hasta el 20% de las administraciones intravenosas de gammaglobulinas se acompañan de efectos adversos, en general leves: cefalea (el más frecuente), taquicardia, enrojecimiento, temblores y dolores musculares, se manejan bien con la administración más lenta o suspensión temporal de la infusión, y asociando paracetamol u otros antiinflamatorios no esteroideos previamente a la misma, y en pocas ocasiones antihistamínicos con o sin corticoides. Se debe administrar inicialmente a velocidad bajas IgG, incrementándose gradualmente.

Más graves (y raros) son la insuficiencia renal (posible en pacientes con insuficiencia renal previa, o edad avanzada y en las preparaciones con sucrosa como estabilizante), tromboembolismos arteriales o venosos, y anafilaxia por anticuer-

pos IgG o IgE anti-IgA, tolerando la mayor parte de estos pacientes inmunoglobulinas con bajo contenido en IgA o utilizando la vía subcutánea.

La administración de inmunoglobulinas por vía subcutánea es en general mejor tolerada que la intravenosa (incidencia de efectos adversos sistémicos inferior al 0,43%), salvo por la frecuente aparición de reacciones locales en el lugar de la punción. Aumenta la autonomía del paciente y proporciona niveles séricos más uniformes de IgG.

8.5. Antibióticos¹⁹

8.5.1. Indicaciones de profilaxis antibiótica

IDP de anticuerpos: en caso de persistencia de infecciones recurrentes a pesar de valores adecuados de IgG se aconseja administrar profilaxis antibiótica. Diferentes alternativas son azitromicina en dosis de 5 mg/kg a días alternos (3 días semana) o bien trimetoprim-sulfametoxazol en dosis de 5 mg/kg con la misma periodicidad. Frente a riesgo de infección por *Pneumocystis jirovecii* (IDCG e IDC, y a considerar en pacientes en tratamiento con corticoides) se debe iniciar profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol, igual pauta. Considerar profilaxis antifúngica (fluconazol u otros).

En pacientes con EGC está indicada profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol por su mecanismo de acción intracelular, con pauta diaria. Está indicada la profilaxis antifúngica con itraconazol y el uso de IFN- γ .

8.5.2. Tratamiento con antibióticos

Se deberá iniciar tratamiento antibiótico empírico de modo precoz ante sospecha de infección

bacteriana, y deberá modificarse si procede tras la identificación de los gérmenes causales, recordando que **las serologías no sirven en presencia de un defecto de formación de anticuerpos**. En ID de anticuerpos y frente a infecciones respiratorias se deberán emplear antibióticos activos frente a encapsulados (amoxicilina con o sin ácido clavulánico, macrólidos o quinolonas). Si se aísla *Pseudomonas* se intentará erradicar con ciprofloxacino. Puede ser necesario emplear otros antibióticos y pautas.

En la EGC se utilizarán todos los métodos diagnósticos necesarios para identificar gérmenes, dada la gran variedad de estos y la potencial gravedad. Se deben emplear fármacos con mecanismo de acción intracelular, que acceden a los gérmenes (los betalactámicos y cefalosporinas son escasamente útiles en estos pacientes si se administran de modo aislado). Son fármacos de acción intracelular el trimetoprim-sulfametoxazol, macrólidos, tuberculostáticos (rifampicina, isoniacida...) y los antifúngicos azólicos (itraconazol, voriconazol).

Las infecciones víricas se deberán tratar agresivamente en los pacientes con IDP (IDCG y otras).

8.6. Otras medidas

En los pacientes con **bronquiectasias** se aconseja la realización regular de fisioterapia respiratoria y drenajes posturales para reducir el riesgo de sobreinfecciones.

Para las **citopenias**, los tratamientos son los mismos que en las personas inmunocompetentes: gammaglobulinas intravenosas, con ciclos de corticoides lo más cortos posibles. Se han ensayado otros tratamientos immuno-

supresores como ciclosporina, azatioprina, o rituximab²⁰.

Para los problemas **digestivos** no infecciosos de la IDVC se han intentado mesalazina, corticoides orales o enterales, anti TNF-alfa, etc., en muchos casos con respuesta pobre a los mismos.

En pacientes con síntomas digestivos, junto a las endoscopias periódicas se añadirán analítica al menos semestrales para valorar su estado nutricional (proteínograma, serie férrica, iones, Ca, Mg, Vit D, K, etc.).

8.7. Trasplante de progenitores hematopoyéticos²¹

Pueden extraerse de médula ósea, de sangre de cordón umbilical o de sangre periférica. Además, el trasplante puede ser de donante idéntico emparentado, donante idéntico no emparentado y haploidéntico emparentado.

Está indicado en las IDCG, en la mayoría de las IDC, en muchos déficits de fagocito, IPEX y síndrome de Wiskott Aldrich, en el síndrome de DiGeorge con inmunodeficiencia grave (una alternativa puede ser el trasplante de timo de donante), y en casos seleccionados de otras inmunodeficiencias (NEMO, susceptibilidad mendeliana a micobacterias, LOCID...).

El pronóstico es mejor en pacientes libres de infección, la precocidad del trasplante mejora el pronóstico (pacientes de IDCG trasplantados antes de los 3 meses de edad frente a después). Además, el grado de histocompatibilidad también influye, siendo más idóneos los idénticos, pero se debe considerar la disponibilidad prácticamente universal de donante haploidéntico

emparentado (padre o madre), que permite la realización del trasplante con rapidez, aunque todavía tiene una mortalidad del 30% un año tras el TPH.

Por otro lado, se debe hacer condicionamiento en los casos en que existe inmunidad residual de linfocitos T y por tanto capacidad de rechazo, y la tendencia actual es emplear para ello pautas poco agresivas (“minitrasplantes”), que se asocian a menos morbilidad. Se suelen requerir protocolos de acondicionamiento más o menos a medida, y elegirlos añade una dificultad que aconseja que el TPH se realice en centros con experiencia en trasplantes a pacientes con IDP. Además, se requiere profilaxis de enfermedad injerto contra huésped, más agresiva cuanto mayor discordancia donante-receptor exista.

El procedimiento presenta una morbilidad reseñable, empezando por la inmunodeficiencia postrasplante, de prevención y manejo complejos, la enfermedad injerto contra huésped, también es conocida la enfermedad venooclusiva hepática postrasplante, y existen complicaciones a largo plazo, endocrinas (déficit de hormona de crecimiento, afectación de tiroides, etc.) y no endocrinas (neuropsicológicas, oculares, dentales, ototoxicidad, etc.).

8.8. Terapia génica^{22,23}

Consiste en el cambio de un gen defectuoso por uno normal para corregir alteraciones funcionales celulares. Se realiza mediante la transfección de un gen nativo sano en la célula del paciente adecuada mediante un vector viral, para resolver el defecto funcional. Los resultados en diferentes enfermedades han tenido éxito variable, siendo en el campo de las IDP donde primero se consiguieron ciertos

éxitos (IDCG por deficiencia de cadena gamma común, por déficit de ADA y en la actualidad también se está realizando en la EGC, además existen programas preclínicos para otras entidades (Wiskott Aldrich, mutaciones en *RAG1/RAG2*, etc.).

9. CRITERIOS DE DERIVACIÓN ANTE LA SOSPECHA DE UNA INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA

Debemos enviar a una consulta especializada, desde Atención Primaria, a los niños que cumplan algunos de los síntomas y signos de sospecha de IDP, como veíamos antes y se enumeraban en la **Tabla 1**, es decir: cuatro o más otitis en un año, dos o más sinusitis en un año, dos o más neumonías en un año, abscesos recurrentes en órganos o cutáneos profundos, aftas persistentes en la boca o candidiasis después del año de vida, dos o más infecciones profundas, 2 o más meses tomando antibiótico con escasos resultados, necesidad del uso de antibióticos intravenosos para resolver las infecciones, dificultad para crecer y ganar peso normalmente, antecedentes familiares de inmunodeficiencia primaria. Cumpliendo dos o más de estas señales sería probable un diagnóstico de inmunodeficiencia primaria, por lo cual, el niño debería ser remitido.

Asimismo, como se ha comentado, la presencia de bronquiectasias no explicadas por otro motivo, la diarrea persistente, la caída del cordón umbilical retardada (más de 4 semanas), la fiebre recurrente o persistente, la presencia de distrofias asociadas a infecciones o las infecciones posvacunales tras vacunas de virus vivos, deberían plantearse como signos de sospecha y valorar la derivación.

Junto con estos criterios clínicos, existen unos criterios analíticos como la presencia de neutropenia, linfopenia o disminución de inmunoglobulinas, como se ha indicado, valorando siempre estos datos según la edad del niño (**Figuras 1-4**).

10. RESUMEN Y CONCLUSIONES

- Para diagnosticar una IDP es fundamental tener un **alto índice de sospecha** de IDP ante infecciones no habituales o en los otros contextos clínicos explicados.
- Es importante **conocer las principales manifestaciones de los diferentes grupos de IDP** para orientar el estudio diagnóstico.
- El estudio se debe realizar de forma secuencial, se iniciará en el nivel más bajo, y será más dirigido a medida que se avanza, aunque se adaptará a cada situación específica.
- Así a pesar de la normalidad de las primeras pruebas, **si la clínica es sugestiva o persistente**, se aconseja **repetirlas** de nuevo e incluso **avanzar a niveles superiores** según sospecha diagnóstica.
- En muchos casos, sobre todo en nivel 3 y 4, se deberá consultar con **centros de referencia**, clínicos o de laboratorio, para completar estudio y confirmar diagnóstico, y para evaluar transferencia del paciente si precisa un TPH.
- El **diagnóstico genético** es muy importante para la confirmación diagnóstica, consejo genético y diagnóstico prenatal, **pero no es imprescindible para empezar un tratamiento**.

- Los valores de **normalidad** de diferentes parámetros analíticos (inmunoglobulinas, distribución de serie blanca, factores del complemento) son **diferentes en los niños** y en los adultos ya que nos encontramos con un sistema inmune dinámico que va madurando conforme crece el niño.
 - El lactante tiene una **“linfocitosis” fisiológica**, cifras de menos de 3000 linfocitos/mm³ en menores de dos años son anormales.
 - La inmunodeficiencia **combinada grave** es una **urgencia médica su esperanza de vida se ve condicionada por el momento diagnóstico y por el momento en el que se realiza el trasplante**.
5. 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.
 6. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, *et al.* The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2018 Jan;38(1):129-43.
 7. Suárez Rodríguez MA, Morales Senosiain D, Martín Peinador Y. Niño con infecciones recurrentes. En: Guía de Algoritmos en Pediatría de Atención Primaria [en línea] [consultado el 25/07/2019]. Disponible en: <https://algoritmos.aepap.org/algoritmo/43/nino-con-infecciones-recurrentes>
 8. González de la Calle V, Pérez-Andrés M, Puig Morón N. Inmunodeficiencias primarias. *Medicine.* 2016;12(21):1191-200.
 9. García Martínez JM, Santos-Díez L, Dopazo L. Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. *Protoc diagn ter pediatr.* 2013;1:81-92.
 10. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood.* 2012;119(7):1650-7.
 11. Cunningham-Rundles C. The many faces of common variable immunodeficiency. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:301-5.
 12. Speckmann C, Uhlmann A, Doerken S, Wolkewitz M, Pohld A, Ehl S. A prospective outcome study of patients with profound combined immunodeficiency. *Lympho Sign J.* 2015;2:91-106.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mahlaoui N, Jais JP, Brosselin P, Mignot C, Beauvain B, Brito C, *et al.* Prevalence of primary immunodeficiencies in France is underestimated. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Dec;140(6):1731-3.
2. Gathmann B, Grimbacher B. The use of databases in primary immunodeficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14:501-8.
3. Hostoffer RW. Selective IgA deficiency: Clinical manifestations, pathophysiology, and diagnosis. En: UpToDate [en línea] [consultado el 25/07/2019]. Disponible en: <https://uptodate.publicaciones.saludcastillayleon.es/contents/selective-iga-deficiency-clinical-manifestations-pathophysiology-and-diagnosis>
4. Martín-Mateos MA. Signos guía y pruebas complementarias orientativas para el pediatra. *An Pediatr Contin.* 2011;9(3):145-52.

13. Liszewski MK, Atkinson JP. Inherited disorders of the complement system. En: UpToDate [en línea] [consultado el 25/07/2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/inherited-disorders-of-the-complement-system>
14. Chiriaco M, Salfa I, Di Matteo G, Rossi P, Finocchi A. Chronic granulomatous disease: clinical, molecular, and therapeutic aspects. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016 May;27(3):242-53
15. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, *et al.* Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:1186-205.e1-78.
16. De Vries E, Clinical Working Party of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. *Clin Exp Immunol.* 2006 Aug;145(2):204-14.
17. García Martínez JM, Gamboa Setién PM, Seoane Reula E. Abordaje diagnóstico y terapéutico de las inmunodeficiencias. Dávila González IJ, Jáuregui Presa I, Olaguibel Rivera JM, Zubeldia Ortuño JM. *Tratado de Alergología.* 2.ª edición. 2016. p. 1375-87.
18. Quinti I, Soresina A, Guerra A, Rondelli R, Spadaro G, Agostini C, *et al.* Effectiveness of immunoglobulin replacement therapy on clinical outcome in patients with primary antibody deficiencies: results from a multicenter prospective cohort study. *J Clin Immunol.* 2011;31:315-22.
19. Kuruvilla M, de la Morena T. Antibiotic prophylaxis in primary immunodeficiency disorder. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1:573-82.
20. Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immunodeficiency. *Blood.* 2010;116:7-15.
21. Worth AJ, Booth C, Veys P. Stem cell transplantation for primary immune deficiency. *Curr Opin Hematol.* 2013;20:501-8.
22. Zhang L, Thrasher AJ, Gaspar HB. Current progress on gene therapy for primary immunodeficiencies. *Gene Ther.* 2013;20:963-9.
23. Qasim W, Gennery AR. Gene therapy for primary immunodeficiencies: current status and future prospects. *Drugs.* 2014 Jun;74(9):963-9.