



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“Características clínicas y paraclínicas de pacientes  
con Inmunodeficiencia Combinada Grave: revisión  
sistemática de la literatura”.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
CURSO DE POSGRADO DE ALTA ESPECIALIDAD EN  
MEDICINA:

INMUNODEFICIENCIAS

PRESENTA:

Dr. Armando Partida Gaytán

Tutor:

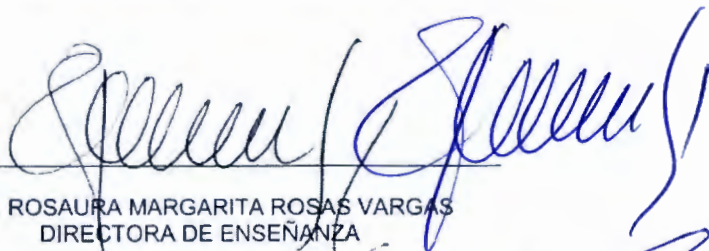
Dra. Sara Elva Espinosa Padilla



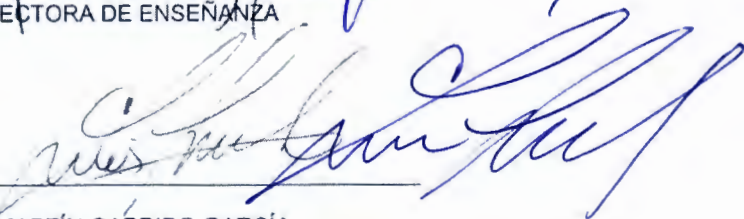
México, D.F.

Febrero 2014

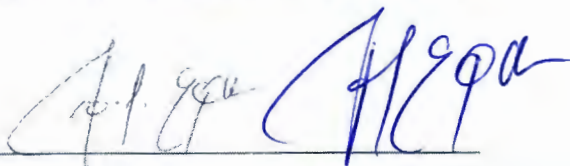
**"Características clínicas y paraclínicas de pacientes con Inmunodeficiencia  
Combinada Grave: revisión sistemática de la literatura".**



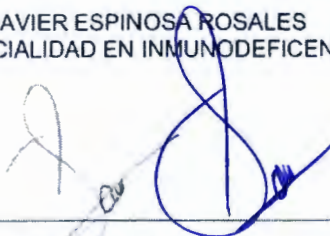
DRA. ROSAURA MARGARITA ROSAS VARGAS  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MARTÍN GARRIDO GARCÍA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. FRANCISCO JAVIER ESPINOSA ROSALES  
TITULAR DEL CURSO DE ALTA ESPECIALIDAD EN INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS



DRA. SARA ELVA ESPINOSA PADILLA  
TUTOR DE TESIS



---

## INDICE

<b>I. Antecedentes.....</b>	<b>4</b>
<b>II. Justificación.....</b>	<b>18</b>
<b>III. Planteamiento del problema.....</b>	<b>19</b>
<b>IV. Pregunta de investigación.....</b>	<b>22</b>
<b>V. Objetivos.....</b>	<b>23</b>
<b>VI. Material y Métodos.....</b>	<b>24</b>
<b>VII. Resultados.....</b>	<b>32</b>
<b>VIII. Discusión.....</b>	<b>44</b>
<b>IX. Conclusiones.....</b>	<b>46</b>
<b>X. Limitaciones.....</b>	<b>46</b>
<b>XI. Bibliografía.....</b>	<b>47</b>
<b>XII. Anexos.....</b>	<b>49</b>

## I. ANTECEDENTES.-

### INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDPs) constituyen un grupo de enfermedades hereditarias, que comprenden más de 200 diagnósticos diferentes en su mayoría trastornos derivados de defectos monogénicos que afectan la función y/o desarrollo del sistema inmune. Los pacientes afectados por IDPs tienen mayor susceptibilidad a infecciones frecuentes, recurrentes y/o crónicas, en muchas ocasiones graves y potencialmente mortales. Estos pacientes además tienen mayor incidencia de complicaciones no-infecciosas, como cáncer, enfermedades autoinmunes, autoinflamación, desnutrición y complicaciones pulmonares y del tracto gastrointestinal.(1)

La descripción y estudio de las IDPs son eventos relativamente recientes. En 1952 se describió el primer paciente con lo que hoy se conoce como Agammaglobulinemia ligada al X, evento que se considera fundamental en la iniciación e intensificación del estudio de la inmunología aplicada en la clínica. Hoy en día tras 60 años de este evento, mucho se ha avanzado en los conocimientos básicos de la inmunología, sin embargo se ha identificado un retraso en la difusión y generalización de los conocimientos al campo clínico de la inmunología.

Un grupo de IDPs primarias de particular interés clínico, es el de las Inmunodeficiencias Combinadas Graves (SCID). Estas enfermedades constituyen el extremo más grave de las IDPs, y como su nombre lo expresa, son resultado de defectos que involucran inmunidad celular y humoral, resultando en una susceptibilidad acentuada para infecciones graves por cualquier tipo de

microorganismo. Estas inmunodeficiencias son derivadas de defectos monogénicos que afectan en todos los casos el desarrollo de linfocitos T, y en grado variable el de linfocitos B y NK.

## EPIDEMIOLOGÍA (Magnitud, frecuencia y distribución)

Ninguna encuesta de salud en ningún país del mundo recolecta información con respecto a las inmunodeficiencias primarias. No existen estudios epidemiológicos metodológicamente adecuados para conocer con exactitud la incidencia y prevalencia de estas enfermedades. La prevalencia varía entre los distintos diagnósticos, con estimados de 1:250 para Deficiencia Selectiva de IgA prevalencias estimadas de hasta 1:1'000,000 para otros diagnósticos. Tomando todas las inmunodeficiencias primarias como grupo, se estima una prevalencia de 1:1,200 a 1:2,500 personas en Estados Unidos de Norteamérica. En Europa se reporta una prevalencia aproximada entre 1:8000 a 1:10,000 personas. Actualmente las inmunodeficiencias primarias afectan al menos a 10 millones de personas en el mundo. En general son consideradas enfermedades raras, sin embargo se estima que cerca del 70-90% de las inmunodeficiencias primarias no se diagnostican y aun así, con las cifras de prevalencia actuales, como grupo son enfermedades más frecuentes que la leucemia y los linfomas juntos.(2)

En el 2007 Boyle y colaboradores realizaron una encuesta telefónica con base poblacional y representatividad nacional en Estados Unidos de Norte América, logrando obtener una estimación probabilística de la prevalencia de pacientes con diagnóstico establecido de inmunodeficiencia primaria de 0.0863% (IC95% 0.0352 a 0.1215%), es decir un paciente con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria por cada 1,200 habitantes. Extrapolado a la población censada en ese mismo año (297'386,040) resultó en una población estimada de 256,588 (IC95% 151,769 a 361,408) norteamericanos con diagnóstico de IDP.(2)

Desde el 2004 la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID) por sus siglas en inglés (European Society for Immunodeficiencies) inició un registro

electrónico disponible en línea ([www.esid.org](http://www.esid.org)), ahora conocido como ESID Registry, de los pacientes con diagnóstico confirmado de inmunodeficiencia primaria. Actualmente son 117 centros Europeos que hasta el 12 de Abril del 2013 han registrado un total de 18,259 pacientes. En este registro, las inmunodeficiencias combinadas graves constituyen aproximadamente el 7.82% de los diagnósticos reportados en ESID, con un total de 1,294 pacientes registrados.(3)

El panorama epidemiológico de las IDPs en México ha sido poco explorado. En 1993 el Grupo Latinoamericano de Inmunodeficiencias Primarias (LAGID) fue formado para estudiar la frecuencia de las IDPs en los diversos países de Latinoamérica y para promover el conocimiento de estas enfermedades a médicos generales y especialistas en Alergia e Inmunología. México forma parte de esta organización, que en el año 2009 se consolidó como la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias Primarias (LASID). Al igual que en Europa y Estados Unidos de Norteamérica, LASID lleva a cabo un registro de pacientes con diagnóstico de IDP. Nuestro país colabora con 28 centros participantes y hasta Mayo del 2013 se han registrado 612 pacientes, conformando un 13.98% del total de las IDPs registradas en LASID.(4) La incidencia de las inmunodeficiencias combinadas graves se estima en 1:50,000 a 1:70,000. Específicamente en México se han reportado cifras de 0.16 a 0.24 casos por 100,000.(5) Mientras que en otros países de Latinoamérica (Chile y Costa Rica) se han reportado tasas mayores de 1.28 a 3.76 por 100,000 nacimientos. Todas estas cifras se han calculado en base a registros de diagnósticos establecidos, lo que confiere un sesgo de información, dado que no se consideran todos aquellos casos en los que no se logró un diagnóstico, desconociendo que proporción de neonatos y lactantes finados por causas atribuibles a procesos infecciosos cursaron con SCID, lo que seguramente se traduce en una mayor incidencia.(6)

Específicamente las Inmunodeficiencias Combinadas Graves representan una fracción de los diagnósticos registrados de IDP, sin embargo por su gravedad, es muy probable que las estadísticas, en su mayoría derivadas de registros clínicos y diagnósticos logrados, subestimen el problema real, actualmente representado en una incidencia de 1:50,000 a 75,000 recién nacidos vivos.



## IMPACTO CLÍNICO Y ECONÓMICO DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Desafortunadamente el diagnóstico de IDPs frecuentemente es tardío, y generalmente cuando ya ha habido un impacto sobre la calidad de vida del paciente, en algunas ocasiones con limitaciones y/o secuelas establecidas. El cuadro clínico es muy variable dependiendo del diagnóstico específico, así mismo hay un importante número de pacientes con IDP relativamente asintomáticos. Actualmente no hay ningún criterio riguroso de signos o síntomas que identifiquen los pacientes con inmunodeficiencia primaria. El subdiagnóstico de las IDPs lleva a un incremento de costos directos e indirectos derivados de la importante comorbilidad de estos pacientes, con un máximo para las hospitalizaciones.

Vicky Modell y colaboradores publicaron en el 2007 el resultado de un análisis económico comparando el costo de una inmunodeficiencia primaria no diagnosticada vs. diagnosticada. Las variables consideradas fueron el número de infecciones agudas, infecciones graves, neumonías bacterianas, días con infecciones crónicas, visitas al médico, urgencias u hospital, días de hospitalización, días con antibiótico, días perdidos de escuela o trabajo. Las unidades de análisis fueron los pacientes durante un año previo al diagnóstico y un año posterior al diagnóstico e inicio de tratamiento específico. Estimando un gasto de USD \$138,760.00 por año por paciente durante el año previo al diagnóstico y de USD \$60,297.00 por año por paciente durante el año siguiente al diagnóstico e inicio de tratamiento específico (incluyendo uso regular de gammaglobulina humana) estableciendo un ahorro anual de USD \$78,166.00 (43.4%) por paciente por año. Actualmente los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos de Norteamérica (NIH) estiman que al menos 500,000 casos de IDPs permanecen no diagnosticados, traducándose en un impacto económico de aproximadamente USD \$ 40 billones anuales.(1)

Las Inmunodeficiencias Combinadas Graves (SCID por sus siglas en inglés de Severe Combined Immunodeficiency Diseases) conllevan a un 100% de mortalidad si no se diagnostican y tratan a tiempo. Debido a que estos pacientes nacen prácticamente sin sistema inmune, desarrollan complicaciones infecciosas tempranamente y suelen ser graves. El trasplante de células hematopoiéticas pluripotenciales ha modificado la sobrevida de estos pacientes, actualmente en los centros más experimentados se logra una tasa de sobrevida del 97% para aquellos pacientes trasplantados antes de los 3,5 meses, y de 69% para aquellos trasplantados después de este tiempo. En primer mundo la edad promedio de referencia a evaluación por sospecha de inmunodeficiencia es a los 6 meses. Este retraso impacta directamente en la tasa de sobrevida de estos pacientes. En la última década se han dirigido importantes esfuerzos para desarrollar tecnologías aplicadas para el diagnóstico temprano y actualmente en algunos países de Europa y en Estados Unidos de Norte América se cuenta con programas de cribado poblacional incluidas en el tamiz neonatal.(7, 8)

Chan y colaboradores desarrollaron mediante modelo Markov, un análisis de costo-efectividad para el tamizaje universal de SCID en la población norteamericana. Mediante árboles de decisión correspondientes a la simulación de la historia natural de 3 cohortes [i.e. individuos no afectados, individuos diagnosticados con SCID al nacimiento (diagnóstico temprano) y aquellos diagnosticados tras iniciar con signos y síntomas (diagnóstico tardío)] con estimaciones de costo, años de vida, y años de vida ajustados por calidad (QALYs), y tomando en cuenta los gastos derivados de la atención de los pacientes diagnosticados, incluyendo trasplante de células hematopoiéticas pluripotenciales y uso de servicios de salud. Los autores concluyeron que el cribado poblacional universal es costo-efectivo hasta un máximo de USD \$15 por niño examinado; con costos actuales de USD \$4.22. Ellos estimaron un costo anual total de USD \$22.4 millones con una ganancia de 880 años de vida y 802 QALYs.

## CLASIFICACIÓN Y PRESENTACIONES CLÍNICAS

Hoy en día de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Comité de Clasificación de Inmunodeficiencias Primarias de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS) las inmunodeficiencias primarias se dividen en 8 grupos de acuerdo al fenotipo característico y el principal componente del sistema inmune afectado:

- 1) Inmunodeficiencias combinadas de células T y células B.
- 2) Inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos.
- 3) Otros síndromes de inmunodeficiencia bien definidos.
- 4) Enfermedades por desregulación inmune.
- 5) Defectos congénitos del número o función de los fagocitos.
- 6) Defectos de la inmunidad innata.
- 7) Trastornos auto-inflamatorios.
- 8) Deficiencias del complemento.

A pesar de ser más de 200 diagnósticos específicos, esta agrupación de 8 síndromes es de utilidad clínica, dado que la presentación habitual de los pacientes si bien es variada, en su mayoría encaja en alguno de los grupos mencionados.(9)

Las SCID se incluyen en el grupo de Inmunodeficiencias combinadas de células T y células B. Al interior de este grupo se identifican fenotipos particulares de SCID definidas por la presencia o no de linfocitos T, linfocitos B y/o linfocitos NK.(9)

1) T-B+NK+

Deficiencia de subunidad  $\alpha$  del receptor de interleucina 7 (IL7R $\alpha$ ).

Deficiencia de subunidad  $\beta$  de CD3 (CD3 $\beta$ ).

Deficiencia de subunidad  $\delta$  de CD3 (CD3 $\delta$ ).

2) T-B+NK-

Deficiencia de cadena  $\gamma$  común ( $\gamma$ c).

Deficiencia de cinasa tipo Janus 3 (JAK3).

Deficiencia de fosforilasa de nucleósidos de purina (PNP).

Deficiencia de proteína común de superficie de leucocitos (CD45).

3) T-B-NK+

Deficiencia de gen de activación de recombinasa 1 (RAG1).

Deficiencia de gen de activación de recombinasa 2 (RAG2).

Deficiencia de Artemis (DCLRE1C).

4) T-B-NK-

Deficiencia de adenosin deaminasa (ADA).

Los pacientes con IDP frecuentemente presentan susceptibilidad a procesos infecciosos, desarrollando cuadros frecuentes, recurrentes y/o crónicos,

involucrando gérmenes habituales así como oportunistas y generalmente con un curso clínico grave y/o persistente. Tradicionalmente y de manera general esta susceptibilidad es el dato característico de las IDPs y el que habitualmente es reconocido por los médicos. Las infecciones suelen afectar el tracto respiratorio superior (sinusitis crónica, otitis media aguda de repetición, otitis media crónica), tracto respiratorio inferior (neumonías adquiridas en la comunidad graves, frecuentes o complicadas, bronquitis crónica,) tracto gastrointestinal (diarrea crónica, diarrea aguda recurrente, malabsorción) e inclusive cursar con bacteremias y cuadros de sepsis. El tipo de patógeno y los sitios más frecuentemente afectados pueden orientar al clínico con respecto al defecto del sistema inmune afectado. Individuos con defectos en la inmunidad mediada por células característicamente presentan problemas con bacterias intracelulares, virus, hongos y mycobacterias. Individuos con defectos en la inmunidad mediada por anticuerpos habitualmente presentan susceptibilidad para procesos infecciosos por microorganismos encapsulados, enterovirus y parásitos como *Giardia lamblia*. Pacientes con defectos de complemento suelen cursar con bacteremia, meningitis y artritis, habitualmente por microorganismos encapsulados. Los pacientes con trastornos de los fagocitos suelen presentar infecciones en piel y tejidos profundos así como del sistema reticuloendotelial (bazo, hígado, nodos linfáticos).

Desde 1999 existe IDbases ([http://bioinf.uta.fi/base\\_root/index.php](http://bioinf.uta.fi/base_root/index.php)), una iniciativa del Institute of Biomedical Technology de la Universidad de Tampere en Finlandia. Esta base de datos contiene información clínica y genética de 7272 pacientes con diferentes diagnósticos de IDP. Sin embargo no se han realizado publicaciones de las frecuencias de los diversos signos, síntomas, antecedentes o alteraciones laboratoriales de estos pacientes y constituye una fuente de información prometedora consistente con este protocolo.

Esta base de datos incluye información de 345 pacientes con SCID, distribuidos en 74 pacientes con deficiencia de ADA, 2 (IL-2R $\alpha$ ), 8 (IL-7R $\alpha$ ), 32 (JAK3), 16 (NP), 9 (CD45), 90 (RAG1), 44 (RAG2), 15 (CD3), 55 (ARTEMIS). En donde las principales características clínicas que llevaron al diagnóstico están descritas.

La susceptibilidad para infecciones por bacterias virus y hongos constituye la característica más representativa de las SCID, así mismo derivada de estas complicaciones los pacientes suelen presentar falla de medro grave y de inicio temprano, la mayor parte de los pacientes presentan cuentas de linfocitos disminuidas desde el nacimiento. Una pequeña fracción de pacientes pueden tener cuentas normales de linfocitos y presentar manifestaciones cutáneas, hepáticas y gastrointestinales derivadas de una respuesta inmune mediada por linfocitos maternos circulantes en el paciente.

La inmunidad humoral se ve importantemente afectada en estos pacientes derivada de una falta de cooperación entre linfocitos (T) inexistentes y linfocitos (B) normales o ausentes; en ocasiones con niveles normales de anticuerpos, sin embargo con mala función de los mismos.

## DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos de certeza para SCID consisten en: paciente masculino o femenino, < 2 años de edad con:

- a) injerto transplacentario de linfocitos maternos
- b) cuenta absoluta de linfocitos menor a 3000/mm<sup>3</sup> y al menos uno de los siguientes:
  - 1) Mutación en la cadena gamma común
  - 2) Mutación en JAK3
  - 3) Mutación en RAG1 o RAG2
  - 4) Mutación en IL-7Ra
  - 5) Actividad de ADA < 2% o mutación en ambos alelos.

Criterios accesorios son: <20% de linfocitos T CD3, cuenta absoluta de linfocitos < 3000/mm<sup>3</sup> y respuesta linfoproliferativa a mitógenos < 10% con respecto al control, la presencia de linfocitos maternos circulantes en el paciente.

## TRATAMIENTO

El curso natural de las SCID es la muerte en los primeros 2 años de vida. El trasplante de células hematopoiéticas pluripotenciales ha modificado la sobrevida de estos pacientes, con una sobrevida del 97% para aquellos pacientes trasplantados antes de los 3,5 meses, y de 69% para aquellos trasplantados después de este tiempo. El proceso de trasplantar a un paciente requiere de estabilizar clínicamente al paciente, conseguir un donador compatible, y llevar a cabo el procedimiento, tiempo estimado entre 1 y 2 meses. En este lapso es importante establecer un tratamiento de sostén para mantener al paciente en adecuado estado clínico.

### TRATAMIENTO DE SOSTÉN

- a) Aislamiento estricto protector con la finalidad de evitar infecciones.
- b) Búsqueda intencionada de procesos infecciosos.
- c) Tratamiento agresivo para infecciones oportunistas y no oportunistas, incluyendo bacterias, hongos y virus.
- d) Sustitución de anticuerpos con inmunoglobulina humana intravenosa.
- e) Profilaxis anti-microbiana, anti-fúngica y anti-viral.
- f) Precauciones ante uso de productos hemoderivados (radiados, desleucocitados y filtrados).



## TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS PLURIPOTENCIALES

El trasplante de células hematopoyéticas pluripotenciales consiste en infundir células madre hematopoyéticas, identificadas con el marcador CD34+ de un sujeto sano al paciente con Inmunodeficiencia Combinada Grave, con la finalidad de restablecer la población linfoide, mieloide y eritroide en el receptor de trasplante, reconstituyendo un sistema inmune sano. A lo largo de los años, se han utilizado distintos protocolos de trasplante. Inicialmente no se utilizó ningún esquema de preparación (acondicionamiento) previo a la infusión de células madre. Sin embargo la dificultad de lograr un injerto/quimerismo completo, y por ende reconstituir un sistema inmune completo, ha llevado a modificaciones y esquemas actuales de acondicionamientos y linfodepleciones, con resultados variables. Actualmente se considera el único tratamiento curativo, y está indicado en todas las formas de SCID, como terapéutica ideal.

## II. JUSTIFICACIÓN.-

El reconocimiento de estas enfermedades depende de un índice de sospecha clínico, basado en la identificación de ciertos antecedentes, signos, síntomas y anomalías de laboratorio resultantes del defecto del sistema inmune. La amplia heterogeneidad de presentaciones clínicas, así como el hecho de que algunos signos, síntomas y anomalías de laboratorio presentes en estos pacientes son resultado de complicaciones infecciosas, neoplásicas, autoinmunes o autoinflamatorias, dificulta el pensar en inmunodeficiencia primaria. La elaboración de esta revisión sistemática permitirá conocer las características clínicas, y paraclínicas, que definen a la población de pacientes con SCID.

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.-

La problemática mundial, y que se incrementa exponencialmente en los países subdesarrollados es la falta de reconocimiento y diagnóstico de estas enfermedades. En general las distintas sociedades de inmunodeficiencias del mundo (ESID, LASID, IPOPI, Jeffrey Modell Foundation, Immunodeficiency Disease Foundation, FUMENI, entre otras) reconocen varios factores que explican el impresionante subdiagnóstico de estas enfermedades. Entre los principales se encuentran: la falta de conocimiento por parte del personal médico que impide el reconocimiento de los diferentes escenarios clínicos, la falta de conocimiento por parte de pacientes y familiares acerca de las inmunodeficiencias primarias. Se considera que la probabilidad de llegar a un diagnóstico depende del índice de sospecha del clínico, una vez que el paciente es referido o valorado por un médico familiarizado con el abordaje y tratamiento de estas enfermedades, el diagnóstico es relativamente fácil. Otro factor importante es la falta de acceso a laboratorios lo suficientemente equipados para el diagnóstico de estas enfermedades, además de que la presentación clínica de las inmunodeficiencias primarias es heterogénea.

En México y en el mundo se sub-diagnostican las inmunodeficiencias primarias, de acuerdo a los datos epidemiológicos publicados en la literatura internacional, se estima una prevalencia de inmunodeficiencias primarias mínima de 1:1,200 a 1:2,500 (EUA) y de 1:8000 a 1:10,000 (Europa). Extrapolando estas cifras, y junto con los datos reportados por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía de México (INEGI), con una población censada de 112'336,538 en el año 2010, en México se esperaría que aproximadamente hubiera de 11,233 a 93,613 mexicanos con diagnóstico establecido de IDP. El Registro Latinoamericano de Inmunodeficiencias reporta que hasta Febrero del 2013, México ha registrado un total de 514 inmunodeficiencias primarias desde 1998 a la fecha, esto equivale al 3.3% de lo

esperado si se compara con la prevalencia de Europa, y <1% si se compara con la prevalencia de EUA.

Además del alarmante sub-diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias en nuestro país, aquellas que se logran diagnosticar, frecuentemente son de manera tardía y en pacientes con secuelas establecidas. De acuerdo a Gathman y colaboradores inclusive en primer mundo, un 22.4% de las inmunodeficiencias primarias se diagnostican hasta 10 años después de la primera manifestación clínica.

Las SCID cumplen todos los criterios para ser considerada una enfermedad de búsqueda intencionada a nivel poblacional mediante el cribado poblacional: su prevalencia justifica el costo de incluirse en la prueba, el trastorno no es fácilmente identificable por aspectos clínicos, la enfermedad puede causar complicaciones graves, el diagnóstico y tratamiento tempranos modifica el pronóstico de la enfermedad y existe una prueba aceptable, sensible, específica, económica y válida disponible. Hoy en día en varios Estados de Estados Unidos de Norte América, el tamiz neonatal incluye la determinación de Círculos de Recombinación del Receptor de Células T (TREC<sub>s</sub> por sus siglas en inglés) como subrogado del desarrollo de linfocitos T naive recién egresados del timo. Los primeros resultados de la incorporación de esta prueba en el cribado poblacional neonatal han sido prometedores, pudiendo identificar el 100% de los casos en el período neonatal. Esfuerzos importantes se están llevando a cabo para incorporar estas medidas en México y otros países de Latino América.

Hasta que el tamizaje poblacional de SCIDs no sea una realidad en países como el nuestro, el diagnóstico seguirá realizándose a partir de una sospecha clínica. Existe poca información, y con diferente calidad de evidencia con respecto a las características clínicas que distinguen a estos pacientes por lo que se pretende hacer

una revisión sistemática de toda la evidencia con la finalidad de poder identificar las características clínicas y paraclínicas de estos pacientes para poder difundir estos conocimientos y facilitar el diagnóstico y tratamiento oportuno de estos pacientes.

## IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.-

¿Cuáles son las características clínicas, de laboratorio y evolución clínica que distinguen a los pacientes con Inmunodeficiencia Combinada Grave?

### PREGUNTAS ESPECÍFICAS:

¿Cuáles son los antecedentes familiares más frecuentes de pacientes con SCID?

¿Cuáles son los antecedentes personales patológicos más frecuentes de pacientes con SCID?

¿Cuáles son los síntomas más frecuentes de pacientes con SCID?

¿Cuáles son los signos clínicos más frecuentes de pacientes con SCID?

¿Cuáles son los hallazgos de laboratorio más frecuentes de pacientes con SCID?

## V. OBJETIVOS.-

### OBJETIVO GENERAL

Identificar las variables clínicas y paraclínicas que caracterizan a los pacientes con Inmunodeficiencia Combinada Grave, reportados en la literatura.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la frecuencia de los antecedentes personales y familiares de los pacientes con Inmunodeficiencia Combinada Grave.
- Determinar la frecuencia de los síntomas de los pacientes con Inmunodeficiencia Combinada Grave.
- Determinar la frecuencia de los hallazgos clínicos en la exploración física de los pacientes con Inmunodeficiencia Combinada Grave.
- Determinar la frecuencia de los hallazgos de laboratorio de los pacientes con Inmunodeficiencia Combinada Grave.

## VI. MATERIAL Y MÉTODOS.-

DISEÑO: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES

### PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los antecedentes, síntomas, signos y hallazgos de laboratorio que más frecuentemente presentan los pacientes con Inmunodeficiencia Combinada Grave?

Tipo de Estudio: Revisión sistemática de estudios observacionales.

Variables de interés:     Antecedentes personales y familiares reportados.  
                                  Síntomas reportados.  
                                  Signos clínicos reportados.  
                                  Hallazgos laboratoriales y de gabinete reportados.

Términos de búsqueda:

SCID

Severe Combined Immunodeficiency

ADA deficiency

Adenosine deaminase deficiency

common gamma chain deficiency



X-linked severe combined immunodeficiency

X linked severe combined immunodeficiency

XL-SCID

X-SCID

RAG1 deficiency

RAG2 deficiency

Recombination activating gene 1 deficiency

Recombination activating gene 2 deficiency

Artemis deficiency

JAK3 deficiency

Janus Kinase type 3 deficiency

IL-7Ra deficiency

interleukin 7 receptor alpha subunit deficiency

IL7Ra deficiency

CD3d deficiency

CD3 deficiency

CD3 delta chain deficiency

CD3z deficiency

CD3 zeta chain deficiency

PNP deficiency

Purine nucleoside phosphorylase deficiency

"Severe Combined Immunodeficiency"[Mesh]

"Severe combined immunodeficiency, X-linked" [Supplementary Concept]

"Severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency"  
[Supplementary Concept]

"Severe Combined Immunodeficiency with Microcephaly, Growth Retardation, and  
Sensitivity to Ionizing Radiation" [Supplementary Concept]

"Severe Combined Immunodeficiency, Autosomal Recessive, T Cell Negative, B Cell  
Positive, NK Cell Positive" [Supplementary Concept]

"Severe Combined Immunodeficiency, Autosomal Recessive, T Cell-Negative, B  
Cell-Positive, NK Cell-Negative" [Supplementary Concept]

"Severe Combined Immunodeficiency, Autosomal Recessive, T Cell-Negative, B  
Cell-Negative, NK Cell-Positive" [Supplementary Concept]

"Severe combined immunodeficiency, atypical" [Supplementary Concept]

"Interleukin Receptor Common gamma Subunit/deficiency"[Mesh]

"Janus Kinase 3/deficiency"[Mesh]

"Interleukin-7 Receptor alpha Subunit/deficiency"[Mesh]

"Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency" [Supplementary Concept]

"Case Reports" [Publication Type]

"Cohort studies"

"Cohort"

"Cohort studies" [Mesh]

"Cohorts"

"Case-control"

"Case control studies" [Mesh]

## TIPOS DE ARTÍCULOS

### Criterios de Inclusión:

Tipo de publicación: reportes de caso / series de casos / cohortes / registros clínicos electrónicos / casos y controles.

Idioma: sin restricción.

Fecha de publicación: sin límite de antigüedad hasta Agosto del 2013.

### Criterios de Exclusión:

X Artículos que no proporcionaran información con respecto a antecedentes, síntomas, signos o hallazgos laboratoriales o de gabinete de los pacientes.

X Artículos que describieran pacientes sin diagnóstico definitivo de Inmunodeficiencia Combinada Grave. (anexo con los criterios de que se considera SCID).

Población: pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencia Combinada Grave (ESTABLECIDO POR CRITERIOS CLÍNICOS DE ESID (ver anexo 2) o por identificación y descripción de mutación específica y comprobación de impacto funcional en la proteína correspondiente del sistema inmune).

Mediciones: frecuencia de los antecedentes personales o familiares, síntomas reportados, signos clínicos y hallazgos laboratoriales documentados de pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencia Combinada Grave.

Unidad de medición: frecuencias / proporciones.

Búsqueda de la evidencia: se realizó búsqueda electrónica en MEDLINE (PubMed), LiLaCS, EMBASE (Ovid), Scielo, Artemisa y WHOS.

Así mismo se revisaron en las citas bibliográficas de cada uno de los artículos encontrados para obtener aquellos que resultaron de interés y cumplieron los criterios de inclusión. También se contactó a expertos del área a nivel nacional e internacional para la obtención de información clínica no publicada de pacientes con inmunodeficiencias primarias, a través de la colaboración con la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (LASID), Sociedad Europea de Inmunodeficiencias Primarias (ESID), Fundación Jeffrey-Modell y la Immune Deficiency Foundation (IDF).

Revisión de pertinencia de artículos – dos de los autores (LGD, PGA) realizamos un análisis del título y lectura del resumen para evaluar la pertinencia de cada artículo resultante del protocolo de búsqueda. Esta revisión se realizó en dos tiempos, asegurando que cada artículo fue considerado pertinente o no, en dos ocasiones por distintos observadores independientes, en los casos donde hubo discordancia, se solicitó a un tercer evaluador (EPSE) para definir la inclusión o no del mismo para lectura completa.

Evaluación de la calidad de la información: Dos los autores (LGD, PGA) fungimos como revisores independientes en base a los lineamientos de STROBE o CARE (Strengthening The Reporting of OBservational studies in Epidemiology / Case REport Guideines) dependiendo la naturaleza de las citas encontradas mediante la revisión sistemática. Para incluir el estudio en el análisis y uso de la información solicitamos una calificación final en base al número de ITEMS obtenidos; considerando calificación aprobatoria mínima de 70, en los casos de discordancia (aprobado/no aprobado) un 3er autor (EPSE) evaluó y definió la calificación final. Ver Anexo (STROBE / CARE).

El instrumento STROBE está conformado por un máximo de 22 ítems agrupados en 5 dominios de calificación incluyendo: Título y resumen. / Introducción. / Métodos. / Resultados. / Discusión. / Financiamiento. Y se califican como presente o ausente, para una calificación máxima de 22/22 (100%). El criterio para incluir la información obtenible de los estudios fue de 72%. (16/22 reactivos) con énfasis en el dominio de métodos.

El instrumento CARE está conformado por un máximo de 30 ítems, agrupados en 13 asuntos de calificación incluyendo: Título / Palabras clave / Resumen / Introducción / Información del paciente / Hallazgos clínicos / Calendario / Evaluación diagnóstica / Intervención terapéutica / Seguimiento y resultados / Discusión / Perspectiva del paciente / Consentimiento informado. Cada ítem se califica como presente/ausente, para una calificación máxima de 30/30 (100%). El criterio para incluir la información obtenible de los estudios fue de 70% (21/30 reactivos).

En los casos en que al menos uno de los revisores consideró que la información derivada de algún artículo fuera relevante para esta revisión sistemática a pesar de no haber logrado una calificación de STROBE / CARE aprobatoria, se sometió a

discusión y consenso con los otros dos revisores, para definir su inclusión o no. Los autores consideramos que la información indispensable consiste en un diagnóstico definitivo de inmunodeficiencia primaria y cualquier información clínica que se aporte en ese estudio (i.e. antecedentes, signos, síntomas, hallazgos de laboratorio), siendo explícitamente citado en la tabla de resultados.

Extracción de la información: se obtuvieron los datos en cuanto a frecuencia de presentación de:

- antecedentes familiares o personales relevantes para el diagnóstico. (e.g. consanguinidad, muertes prematuras en la familia, diagnósticos de inmunodeficiencia primaria en la familia, endogamia, otras enfermedades del sistema inmune, u otros). (Modelo dicotómico, presente/ausente).

- síntomas reportados por los pacientes o familiares registrados. (e.g. fiebre, infecciones de vías respiratorias altas o bajas de repetición, infecciones gastrointestinales, infecciones en piel, infecciones del sistema nervioso central, u otros). (Modelo dicotómico, presente/ausente).

- signos clínicos identificados (e.g. hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías, falla de medro, candidiasis oral, ausencia de amígdalas, cambios óseos, u otros). (Modelo dicotómico, presente/ausente).

- hallazgos de laboratorio específicos, incluyendo estudios básicos y sofisticados. (e.g. leucopenia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia, hipogammaglobulinemia, u otros). (Modelo dicotómico, presente/ausente).

- diagnósticos específicos. (SCID T-B+NK+ / SCID T-B-NK+ / SCID T-B-NK- / SCID T-B+NK- / defecto en cadena  $\gamma$  común / defecto en JAK3 / defecto en CD45 / defecto en CD3 / defecto en ARTEMIS)

Presentación de la información: la metodología y diagrama de flujo del proceso de revisión sistemática se expresó en base a las recomendaciones de las guías PRISMA [Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses, (2009)], y la información concisa se expresó en frecuencias de cada una de las características identificadas, estratificándose por grupo en base a la clasificación de la IUIS de las Inmunodeficiencias Combinadas Graves.

Análisis de la información obtenida: se identificaron aquellas variables que fueron más frecuentes para los pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencias Combinada Grave.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión. Así como un resumen de la información obtenida de los datos extraídos y analizados al momento.

## VII. RESULTADOS -

Los siguientes algoritmos de búsqueda fueron utilizados con los resultados mostrados en cada una de las tablas 1-3.

Tabla 1.- BÚSQUEDA EN PUBMED (MEDLINE) 22-08-2013

Búsqueda	Comando	Resultados
#60	Search (#56) NOT #59 Field: Title	970
#59	Search (#57) OR #58 Field: Title	5652
#56	Search (#49) NOT #55 Field: Title	970
#57	Search HTLV Field: Title	5642
#58	Search "human lymphotropic virus" Field: Title	16
#55	Search (((#50) OR #51) OR #52) OR #53) OR #54 Field: Title	203039
#49	Search (#47) AND #48 Field: Title	976
#54	Search "Human Immunodeficiency Virus" Field: Title	28843
#53	Search SIDA Field: Title	175
#52	Search AIDS Field: Title	56628
#50	Search HIV Field: Title	134948
#51	Search VIH Field: Title	23
#48	Search (((((((((((((((((((((((((((((((("Severe Combined Immunodeficiency"[Mesh]) OR "Severe combined immunodeficiency, X-linked" [Supplementary Concept]) OR "Severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency" [Supplementary Concept]) OR ("Severe Combined Immunodeficiency with Microcephaly, Growth Retardation, and Sensitivity to Ionizing Radiation" [Supplementary Concept]))) OR "Severe Combined Immunodeficiency, Autosomal Recessive, T Cell Negative, B Cell Positive, NK Cell Positive" [Supplementary Concept]) OR "Severe Combined Immunodeficiency, Autosomal Recessive, T Cell-Negative, B Cell-Positive, NK Cell-Negative" [Supplementary Concept]) OR "Severe Combined Immunodeficiency, Autosomal Recessive, T Cell-Negative, B Cell-Negative, NK Cell-Positive" [Supplementary Concept]) OR "Severe combined immunodeficiency, atypical" [Supplementary Concept]) OR "Interleukin Receptor Common gamma Subunit/deficiency"[Mesh]) OR "Janus Kinase 3/deficiency"[Mesh]) OR "Interleukin-7 Receptor alpha Subunit/deficiency"[Mesh]) OR "Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency" [Supplementary Concept]) OR "SCID" OR "Severe Combined Immunodeficiency" OR "ADA deficiency" OR "Adenosine deaminase deficiency" OR "common gamma chain deficiency" OR "X-linked severe combined immunodeficiency" OR "X linked severe combined immunodeficiency" OR "XL-SCID" OR "X-SCID" OR "RAG1 deficiency" OR "RAG2 deficiency" OR "Recombination activating gene 1 deficiency" OR "Recombination activating gene 2 deficiency" OR "Artemis deficiency" OR "JAK3 deficiency" OR "Janus Kinase type 3 deficiency" OR "JAK 3 deficiency" OR "IL-7Ra deficiency" OR "interleukin 7 receptor alpha subunit deficiency" OR "IL7Ra deficiency" OR "CD3d deficiency" OR "CD3 deficiency" OR "CD3 delta chain deficiency" OR "CD3z deficiency" OR "CD3 zeta chain deficiency" OR "PNP deficiency" OR "Purine nucleoside phosphorylase deficiency" OR MHC class II deficiency) OR #41 Field: Title	6011
#47	Search (((#42) OR #43) OR #44) OR #45) OR #46 Field: Title	2821184
#45	Search "Cohort studies" [Mesh] Field: Title	1259165
#46	Search "Cohorts" Field: Title	1965
#44	Search "Cohort" Field: Title	34559
#43	Search "Cohort studies" Field: Title	1067
#42	Search "Case Reports" [Publication Type] Field: Title	1631642
#41	Search MHC class II deficiency Field: Title	53
#40	Search MHC class II deficiency	912



#39	Search "Purine nucleoside phosphorylase deficiency"	115
#38	Search "PNP deficiency"	98
#37	Search "CD3 zeta chain deficiency"	65
#36	Search "CD3z deficiency"	0
#35	Search "CD3 delta chain deficiency"	46
#34	Search "CD3 deficiency"	1367
#33	Search "CD3d deficiency"	2
#32	Search "IL7Ra deficiency"	6
#31	Search "interleukin 7 receptor alpha subunit deficiency"	42
#30	Search "IL-7Ra deficiency"	1
#29	Search "JAK 3 deficiency"	112
#28	Search "Janus Kinase type 3 deficiency"	76
#27	Search "JAK3 deficiency"	15
#26	Search "Artemis deficiency"	11
#25	Search "Recombination activating gene 2 deficiency"	251
#24	Search "Recombination activating gene 1 deficiency"	139
#23	Search "RAG2 deficiency"	489
#22	Search "RAG1 deficiency"	6
#21	Search "X-SCID"	93
#20	Search "XL-SCID"	4
#19	Search "X linked severe combined immunodeficiency"	306
#18	Search "X-linked severe combined immunodeficiency"	306
#17	Search "common gamma chain deficiency"	357
#16	Search "Adenosine deaminase deficiency"	414
#15	Search "ADA deficiency"	305
#14	Search "Severe Combined Immunodeficiency"	5160
#13	Search "SCID"	21753
#12	Search "Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency" [Supplementary Concept]	0
#11	Search "Interleukin-7 Receptor alpha Subunit/deficiency"[Mesh]	5
#10	Search "Janus Kinase 3/deficiency"[Mesh]	13
#9	Search "Interleukin Receptor Common gamma Subunit/deficiency"[Mesh]	109
#8	Search "Severe combined immunodeficiency, atypical" [Supplementary Concept]	3
#7	Search "Severe Combined Immunodeficiency, Autosomal Recessive, T Cell-Negative, B Cell-Negative, NK Cell-Positive" [Supplementary Concept]	0
#6	Search "Severe Combined Immunodeficiency, Autosomal Recessive, T Cell-Negative, B Cell-Positive, NK Cell-Negative" [Supplementary Concept]	0
#5	Search "Severe Combined Immunodeficiency, Autosomal Recessive, T Cell Negative, B Cell Positive, NK Cell Positive" [Supplementary Concept]	0
#4	Search ["Severe Combined Immunodeficiency with Microcephaly, Growth Retardation, and Sensitivity to Ionizing Radiation" [Supplementary Concept]]	0
#3	Search "Severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency" [Supplementary Concept]	36
#2	Search "Severe combined immunodeficiency, X-linked" [Supplementary Concept]	18
#1	Search "Severe Combined Immunodeficiency"[Mesh]	2393

Tabla 2.- BÚSQUEDA EN OVID (EMBASE) 22-08-2013

Búsqueda	Comando	Resultados
59	((Case reports or Cohort studies or Cohort of Cohorts or Cohort studies) and (Severe Combined Immunodeficiency or Severe combined immunodeficiency, X-linked or Severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency or (Severe Combined Immunodeficiency with microcephaly, Growth Retardation, and Sensitivity to Ionizing Radiation) or Severe Combined Immunodeficiency, Autosomal Recessive, T Cell Negative, B Cell Positive, NK Cell Positive or Severe Combined Immunodeficiency, Autosomal Recessive, T Cell Negative, B Cell Positive, NK Cell Negative or Severe Combined Immunodeficiency, Autosomal Recessive, T Cell Negative, B Cell Negative, NK Cell Positive or Severe Combined Immunodeficiency, atypical or Interleukin Receptor Common gamma Subunit deficiency or Janus Kinase 3 deficiency or Interleukin-7 Receptor alpha Subunit deficiency or Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency or SCID or Severe Combined Immunodeficiency or ADA deficiency or Adenosine deaminase deficiency or common gamma chain deficiency or X-linked severe combined immunodeficiency or x linked severe combined immunodeficiency or XL-SCID or X-SCID or RAG1 deficiency or RAG2 deficiency or Recombination activating gene 1 deficiency or Recombination activating gene 2 deficiency or Artemis deficiency or JAK3 deficiency or Janus Kinase type 3 deficiency or JAK 3 deficiency or IL-7Ra deficiency or Interleukin 7 receptor alpha subunit deficiency or IL7Ra deficiency or CD3d deficiency or CD3 deficiency or CD3 delta chain deficiency or CD3z deficiency or CD3 zeta chain deficiency or PNP deficiency or Purine nucleoside phosphorylase deficiency or MHC class II deficiency or MHC II deficiency)) not HIV not VIH not HTLV not Human lymphotropic virus not AIDS not SIDA not Human immunodeficiency virus).af.	468
58	((Case reports or Cohort studies or Cohort of Cohorts or Cohort studies) and (Severe Combined Immunodeficiency or Severe combined immunodeficiency, X-linked or Severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency or (Severe Combined Immunodeficiency with microcephaly, Growth Retardation, and Sensitivity to Ionizing Radiation) or Severe Combined Immunodeficiency, Autosomal Recessive, T Cell Negative, B Cell Positive, NK Cell Positive or Severe Combined Immunodeficiency, Autosomal Recessive, T Cell Negative, B Cell Positive, NK Cell Negative or Severe Combined Immunodeficiency, Autosomal Recessive, T Cell Negative, B Cell Negative, NK Cell Positive or Severe Combined Immunodeficiency, atypical or Interleukin Receptor Common gamma Subunit deficiency or Janus Kinase 3 deficiency or Interleukin-7 Receptor alpha Subunit deficiency or Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency or SCID or Severe Combined Immunodeficiency or ADA deficiency or Adenosine deaminase deficiency or common gamma chain deficiency or X-linked severe combined immunodeficiency or x linked severe combined immunodeficiency or XL-SCID or X-SCID or RAG1 deficiency or RAG2 deficiency or Recombination activating gene 1 deficiency or Recombination activating gene 2 deficiency or Artemis deficiency or JAK3 deficiency or Janus Kinase type 3 deficiency or JAK 3 deficiency or IL-7Ra deficiency or Interleukin 7 receptor alpha subunit deficiency or IL7Ra deficiency or CD3d deficiency or CD3 deficiency or CD3 delta chain deficiency or CD3z deficiency or CD3 zeta chain deficiency or PNP deficiency or Purine nucleoside phosphorylase deficiency or MHC class II deficiency or MHC II deficiency)) not (VIH or HIV or AIDS or SIDA or Human immunodeficiency virus or Human lymphotropic virus or HTLV)).af.	468
57	50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56	407727
56	HTLV.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	10797
55	Human lymphotropic virus.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	45
54	Human immunodeficiency virus.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	312434
53	SIDA.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	4492
52	AIDS.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	135238
51	HIV.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	269640
50	VIH.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	6114
49	47 and 48	487
48	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41	23924
47	42 or 43 or 44 or 45 or 46	438619
46	Cohort studies.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	14897
45	Cohorts.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	55197
44	Cohort.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	372040
43	Cohort studies.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	14897
42	Case reports.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	41602
41	MHC II deficiency.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	29
40	MHC class II deficiency.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	98

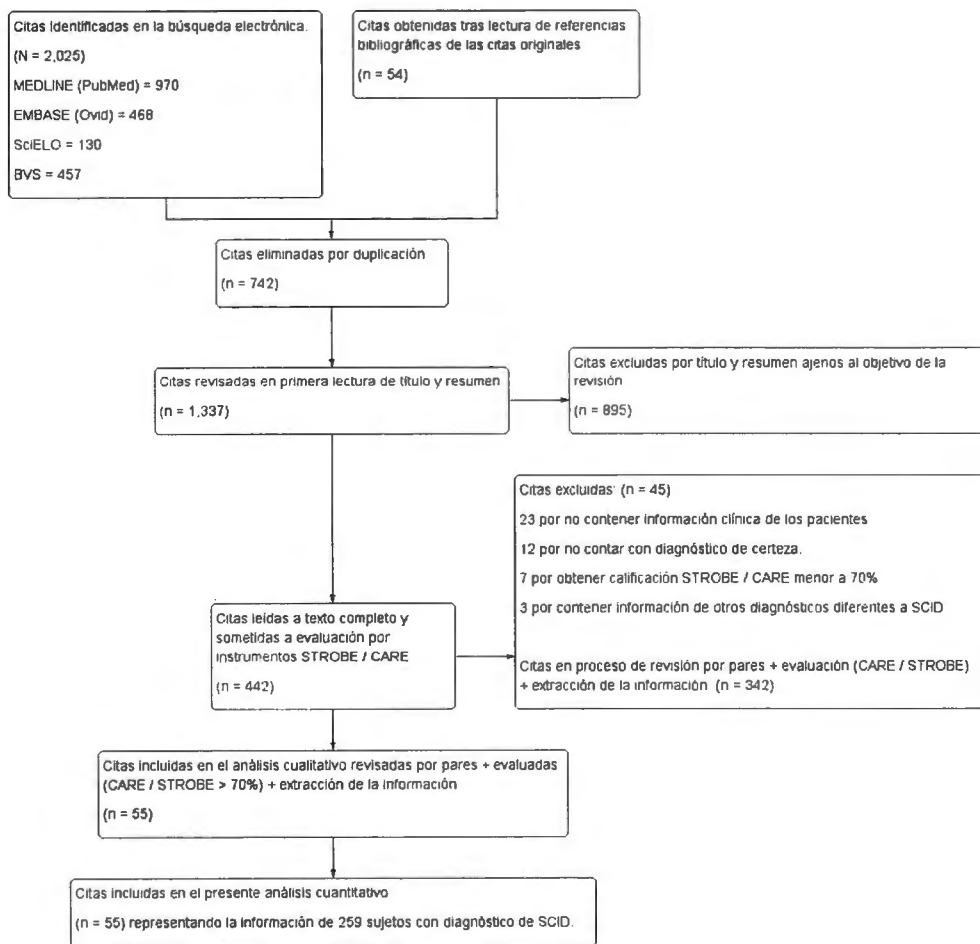
39	Purine nucleoside phosphorylase deficiency.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	94
38	PNP deficiency.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	80
37	CD3 zeta chain deficiency.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	0
36	CD3z deficiency.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	0
35	CD3 delta chain deficiency.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	0
34	CD3 deficiency.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	21
33	CD3d deficiency.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	1
32	IL7Ra deficiency.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	1
31	interleukin 7 receptor alpha subunit deficiency.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	0
30	IL-7Ra deficiency.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	0
29	JAK 3 deficiency.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	3
28	Janus Kinase type 3 deficiency.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	0
27	JAK3 deficiency.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	48
26	Artemis deficiency.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	24
25	Recombination activating gene 2 deficiency.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	0
24	Recombination activating gene 1 deficiency.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	1
23	RAG2 deficiency.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	9
22	RAG1 deficiency.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	17
21	X-SCID.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	139
20	XL-SCID.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	5
19	x linked severe combined immunodeficiency.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	539
18	X-linked severe combined immunodeficiency.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	539
17	common gamma chain deficiency.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	5
16	Adenosine deaminase deficiency.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	531
15	ADA deficiency.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	254
14	Severe Combined Immunodeficiency.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	5130
13	SCID.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	21330
12	Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	94
11	Interleukin-7 Receptor alpha Subunit deficiency.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	0
10	Janus Kinase 3 deficiency.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	2
9	Interleukin Receptor Common gamma Subunit deficiency.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	0
8	Severe Combined Immunodeficiency, atypical.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	0
7	Severe Combined Immunodeficiency, Autosomal Recessive, T Cell Negative, B Cell Negative, NK Cell Positive.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	0

6	Severe Combined Immunodeficiency, Autosomal Recessive, T Cell Negative, B Cell Positive, NK Cell Negative.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	0
5	Severe Combined Immunodeficiency, Autosomal Recessive, T Cell Negative, B Cell Positive, NK Cell Positive.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	0
4	(Severe Combined Immunodeficiency with microcephaly, Growth Retardation, and Sensitivity to Ionizing Radiation).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	0
3	Severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	14
2	Severe combined immunodeficiency, X-linked.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	6
1	Severe Combined Immunodeficiency.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	5130

Tabla 3.- Otras búsquedas

Sitio	Comando	Resultados
SciELO	(Inmunodeficiencia Combinada Grave) OR (Inmunodeficiencia Combinada Severa) OR (SCID) OR (IDCS) OR (IDCG) OR (Deficiencia de cadena gamma comun) OR (Deficiencia de JAK3) OR (Deficiencia de CD3) OR (Deficiencia de CD45) OR (Deficiencia de MHC I) OR (Deficiencia de MHC II) OR (Deficiencia de adenosina deaminasa) OR (Deficiencia de ADA) OR (Deficiencia de IL7-Ra) OR (Deficiencia de subunidad alfa del receptor de interleucina 7) OR (Deficiencia de RAG1/RAG2) OR (Deficiencia de PNP) OR (Deficiencia de fosforilasa de nucleosidos de purina) OR (Deficiencia de Artemis) OR (X-SCID) OR (deficiencia de receptor de interleucina 2)	130
BVS	tw:({ (inmunodeficiencia combinada grave) OR (inmunodeficiencia combinada severa) OR (scid) OR (idcs) OR (idcg) OR (deficiencia de cadena gamma comun) OR (deficiencia de jak3) OR (deficiencia de cd3) OR (deficiencia de cd45) OR (deficiencia de mhc i) OR (deficiencia de mhc ii) OR (deficiencia de adenosina deaminasa) OR (deficiencia de ada) OR (deficiencia de il7-ra) OR (deficiencia de subunidad alfa del receptor de interleucina 7) OR (deficiencia de rag1/rag2) OR (deficiencia de pnp) OR (deficiencia de fosforilasa de nucleosidos de purina) OR (deficiencia de artemis) OR (x-scid) OR (deficiencia de receptor de interleucina 2)) AND (instance:"regional") AND (mj:("Inmunodeficiencia Combinada Grave") AND type_of_study:("case_reports" OR "cohort" OR "case_control") AND limit:("humans") AND type:("article"))	457

Figura 1. Diagrama de flujo de la revisión sistemática.



En la Tabla 4 se muestran las características generales de las citas leídas a texto completo, revisadas por pares, evaluadas con instrumento STROBE / CARE, junto con las características demográficas generales de los pacientes analizados en cada una de las referencias.

**Tabla 4.- Características generales de las citas**

Citas analizadas	55
Calificación STROBE/CARE	
Min	43
Max	97
Media	80
Citas con puntaje menor a 70	4 <sup>§</sup>
Pacientes reportados	
masculinos	125 (48%)
femeninos	58 (22%)
no reportado	76 (29%)
edad mínima al diagnóstico	0 meses
edad máxima al diagnóstico	264 meses
edad media al diagnóstico	27 meses
vivos	
vivos	155 (60%)
muertos	100 (38%)
no reportado	4 (2%)

<sup>§</sup> referencias incluidas tras consenso de 3 revisores

En las Tablas 5 a 9 se muestran las principales variables que caracterizan con mayor frecuencia a los pacientes con diagnóstico de SCID reportados en la literatura analizada.

Tabla 5.- Datos obtenibles por interrogatorio, reportados en la literatura.

Datos obtenibles por interrogatorio	Frecuencia	Proporción
Infecciones de vías respiratorias de repetición (sinusitis, otitis media aguda o neumonías)	144	56%
Síntomas gastrointestinales recurrentes/persistentes (diarrea, colitis, malabsorción)	65	25%
Consanguinidad	32	12%
Antecedente familiar de muerte prematura	27	10%
Dermatitis (eritemato escamosa, eccema, etc... crónico/recurrente y/o persistente)	26	10%
Candidiasis oral o piel recurrente / persistente	23	9%
Síndrome febril recurrente y/o persistente	21	8%
Falla de medro	18	7%
Infecciones cutáneas por virus recurrentes/persistentes (VPH, HSV, VZV, Pox)	16	6%
Infecciones cutáneas piógenas recurrentes/persistentes (abscesos)	11	4%
Reacción adversa a inmunizaciones (BCG, Rotavirus, Polio, Varicela)	11	4%
Antecedente familiar de IDP diagnosticada o sospechada	9	3%
Otros 28 datos	2 c/u	1%
(N = 259 pacientes con diagnóstico de SCID)		

Tabla 6.- Datos obtenibles en la exploración física, reportados en la literatura.

Hallazgos de la exploración física	Frecuencia	Proporción
Dermatosis (incluyendo eccema)	39	15%
Falla de medro (peso y talla debajo de percentiles 5 o 3)	35	14%
Adenopatías, adenomegalias, linfadenopatías, ganglios	26	10%
Dismorfias faciales (lo que sea, incluyendo nariz, pabellones auriculares, anexos en cara)	17	7%
Hallazgos pulmonares (Dificultad respiratoria / crepitantes / sibilancias)	17	7%
Hepatomegalia	16	6%
Esplenomegalia	15	6%
Hepatoesplenomegalia	15	6%
Fiebre	9	3%
Absceso (incluyendo BCG-itis, e infecciones de tejidos blandos)	8	3%
Hallazgos neurológicos y/o musculoesqueléticas (debilidad, ataxia, crisis convulsivas, alteraciones del sensorio, irritabilidad)	7	3%
Palidez	7	3%
Ulceras orales	7	3%
Otros 20 hallazgos	3 c/u	1% c/u
(N = 259 pacientes con diagnóstico de SCID)		

Tabla 7.- Hallazgos laboratoriales, reportados en la literatura.

Hallazgos laboratoriales	Frecuencia	Proporción
Hipogammaglobulinemia (al menos un isotipo 2D.E. < p/edad)	183	71%
CD3 disminuidos/ausentes	87	34%
Linfopenia	82	32%
CD4 disminuidos/ausentes	62	24%
CD8 disminuidos/ausentes	50	19%
Linfoproliferación disminuida/ausente	46	18%
CD16/56 disminuidos/ausentes	36	14%
CD19 ó CD20 disminuidos/ausentes	30	12%
Elevación de eosinófilos	24	9%
Elevación de enzimas hepáticas	18	7%
Elevación de IgE	16	6%
Anemia	15	6%
Presencia de autoanticuerpos	12	5%
Elevación de reactantes de fase aguda (VSG, PCR)	8	3%
Evidencia de infecciones virales recurrentes/persistentes (cargas o antigenemias)	8	3%
Leucopenia	8	3%
Respuesta a péptidos ausente/disminuida	8	3%
Respuesta a polisacáridos ausente/disminuida	8	3%
Otros 48 hallazgos	3 c/u	2.5% c/u
(N = 259 pacientes con diagnóstico de SCID)		

Tabla 8.- Hallazgos de gabinete, reportados en la literatura.

Hallazgos de estudios de gabinete e histología	Frecuencia	Proporción
Cambios en parénquima pulmonar por TAC/RX (intersticial / alveolar / bronquiectasias)	26	10%
Ausencia de sombra tímica (RX, USG)	6	2%
Biopsia con evidencia de displasia / hipoplasia de tejido linfoide (ganglios, bazo, timo)	6	2%
Biopsia con evidencia de granulomas	6	2%
Biopsia de piel con hiperqueratosis + acantosis	4	2%
Biopsia intestinal con colitis inflamatoria	4	2%
Evidencia de abscesos en órganos (TAC, USG)	4	2%
Malformaciones cerebrales (TAC o MRI)	4	2%
Biopsia de tubo digestivo con atrofia de vellocidades e infiltrado linfocitario	3	1%
Crecimientos ganglionares (USG)(TAC)	3	1%
Evidencia de obstrucción gastrointestinal	3	1%
Aplasia de médula ósea (BX)	2	1%
Biopsia con hiperplasia folicular (ganglios, bazo)	2	1%
Otros 21 variables	1 c/u	< 1% c/u
(N = 259 pacientes con diagnóstico de SCID)		



Tabla 9.- Diagnósticos agregados, reportados en la literatura.

Diagnósticos acompañantes (comorbilidades)	Frecuencia	Proporción
IVR superiores o bajas de repetición	56	22%
Infección diseminada por BCG y Mycobacterias de baja virulencia	26	10%
Alergias	20	8%
Diarrea crónica, persistente, refractaria	19	7%
Síndrome Omenn	17	7%
Candidiasis recurrente (oral, piel, mucosas etc)	12	5%
Citopenias autoinmunes (anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia)	12	5%
Enfermedades autoinmunes (enfermedad inflamatoria intestinal, tiroiditis, glomerulonefritis)	11	4%
Falla de medro	10	4%
Neuropatías no infecciosas (neumonitis intersticial, alveolitis, bronquiectasias)	10	4%
Cáncer	9	3%
Infección crónica por EBV/CMV	9	3%
Infección diseminada por hongos	8	3%
Sepsis y choque séptico	8	3%
Otras 44	2 c/u	1% c/u
(N = 259 pacientes con diagnóstico de SCID)		

Los protocolos de búsqueda en bibliotecas electrónicas (MEDLINE – Pubmed, EMBASE – Ovid, SciELO, BVS), y búsqueda manual de citas relevantes derivadas de las referencias de las citas previamente mencionadas, resultó en un total de 2,025 + 54 citas, respectivamente. Posterior a la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión obtuvimos un total de 442 citas para la revisión por pares, evaluación de calidad metodológica, extracción de la información, análisis cualitativo y cuantitativo de la información.

El análisis que hemos realizado hasta el momento corresponde a 55 citas (12.5%) de las citas totales, representando la información clínica de 259 pacientes con diagnóstico establecido de SCID. El 100% de los artículos corresponden a series de casos o reportes de caso único, por lo que han sido evaluados con el instrumento

CARE, con una calificación promedio de 80% (mínimo 43, máximo 97), con 4 citas con puntajes < 70%. Las 4 citas con puntaje menor a 70% fueron consideradas al menos por 2/3 de los revisores como pertinente para su inclusión en el estudio dado que contenían información clínica o paracínica explícita, de pacientes con diagnóstico de SCID establecido de acuerdo a los estándares de la ESID.

En estas 55 citas se reportó la información de 259 pacientes con diagnóstico de SCD. El sexo de los pacientes fue reportado en un 70% correspondiendo a 125 hombres (48%), 58 mujeres (22%) y 76 (29%) no fueron reportados. La edad promedio al diagnóstico reportada fue de 27 meses (mínimo 0 meses, máximo 264 meses). Ciento cincuenta y cinco sujetos (60%) fallecieron antes de su inclusión en las publicaciones, 100 pacientes (38%) estaban vivos al momento de la publicación de las citas, y 4 pacientes (2%) no fue reportado su status.

Los datos obtenibles por interrogatorio más frecuentemente reportados están representadas con mayor detalle en la Tabla 5. Los 3 más importantes consistieron en: Infecciones de vías respiratorias de repetición y/o persistentes en 144 (56%), síntomas gastrointestinales recurrentes y/o persistentes en 65 (25%) y consanguinidad en 32 (12%) de los pacientes.

Los datos clínicos de la exploración física más frecuentemente reportados están representadas con mayor detalle en la Tabla 6. Los 3 más importantes consistieron en: Hallazgos cutáneos (dermatosis) en 39 (15%), falla de medro en 35 (14%) y crecimientos ganglionares en 26 (10%) de los pacientes.

Las alteraciones en estudios de laboratorio más frecuentemente reportados están representados con mayor detalle en la Tabla 7. Los 3 más importantes

consistieron en: Hipogammaglobulinemia en 183 (71%), linfocitos T (CD3+) disminuidos en 87 (34%) y linfopenia en 82 (32%).

Los hallazgos en estudios de gabinete y/o patología más frecuentemente reportados se encuentran con mayor detalle en la Tabla 8. Los 3 más importantes fueron: cambios en parénquima pulmonar en 26 (10%), ausencia de sombra tímica en 6 (2%) y biopsia con displasia/hipoplasia de tejido linfoide en 6 (2%).

Las comorbilidades más frecuentemente reportados se encuentran con mayor detalle en la Tabla 9. Las 3 más importantes fueron: Infecciones de vías respiratorias de repetición en 56 (22%), infección diseminada por BCG y/o Mycobacterias de baja virulencia 26 (10%) y Alergias en 20 (8%).

## VIII. DISCUSIÓN.-

La frase "los ojos no ven lo que el cerebro no conoce" expresa lo que en la actualidad sucede con muchas enfermedades. Los procesos diagnósticos se inician desde que el médico obtiene información del paciente manifestada como su padecimiento, y que en mayor o menor grado es evidente mediante variables biológicas y bioquímicas en el individuo. Posterior a la recolección de estos datos factores como el conocimiento y experiencia previos del médico así como procesos individuales permiten un "reconocimiento de patrón" con una capacidad de predecir el curso clínico de ese sujeto y entonces en lo humanamente posible poder ofrecer al individuo una "cura" que modifique ese curso.

El desarrollo tecnológico y la ciencia actual permiten discriminar innumerables patologías, que en el siglo XV se conocían como fiebre. Todo mundo moría de fiebre, y ya. El mundo es cada vez más complejo y conforme más conocimientos se van desarrollando y resolviendo interrogantes previas, generan nuevas y diferentes visiones de la realidad con sus respectivas interrogantes.

La diversidad de alteraciones genéticas responsables de las Inmunodeficiencias Combinadas Graves (i.e. distintos genes afectados de distintas formas, generando proteínas con un amplio espectro de actividad) junto con múltiples factores ambientales genera una diversidad de manifestaciones clínicas. Distintos autores han reportado pacientes con mutaciones idénticas causantes de enfermedad con cuadros clínicos completamente diferentes. Esta diversidad de manifestaciones clínicas junto con la "rareza" de la enfermedad (i.e. incidencia estimada de 1:50,000 a 1:60,000 recién nacidos vivos) hace difícil homogenizar y estructurar un concepto reconocible del padecimiento. Estos dos factores (i.e. rareza y diversidad) traduce

en un índice de sospecha diagnóstica totalmente dependiente del conocimiento y experiencia del médico atendiendo al paciente.

Este trabajo resume al momento la información de 259 pacientes reportados en 55 diferentes citas, con la intención de analizar la información de las 442 citas y n pacientes, para tener un panorama amplio de “todos” los pacientes con SCID reportados en la literatura y poder identificar que variables caracterizan a esta población.

Sin embargo es importante que se consideren algunos factores. En primer lugar aunque se analicen el 100% de las citas de pacientes con SCID, partimos de un sesgo de publicación, en el que desde un principio, por alguna razón se decidió reportar el caso en la literatura. Por otro lado los casos publicados en la literatura no representan el 100% de los pacientes con el padecimiento, sino sólo aquellos que lograron un diagnóstico. Lo que describimos en el presente estudio sólo pretende dar un mejor enfoque a la fotografía de lo que representa un paciente con SCID con la finalidad que al sumar la información clínica y paraclínica de más y más individuos con esta enfermedad, se pueda generar un patrón reconocible de ésta.

## **IX. LIMITACIONES.-**

Los resultados presentados en esta tesis representan la información obtenida de 55 de 461 citas bibliográficas existentes, representando 12% de las citas bibliográficas resultantes de la búsqueda y que cumplieron los criterios de inclusión. Todas las citas han sido identificadas y solicitadas, y están en curso de entrega, o en evaluación de la calidad metodológica, extracción de la información y posterior análisis. Esta información se pretende agregar e incorporar en la publicación de este trabajo de investigación en el curso de este año.

## **X. CONCLUSIONES.-**

Los pacientes con SCID se caracterizan por infecciones de vías respiratorias de repetición y/o persistentes y síntomas gastrointestinales recurrentes y/o persistentes. En la exploración física de estos pacientes es frecuente encontrar lesiones cutáneas y falla de medro. Los datos de laboratorio que más frecuentemente presentan estos pacientes son hipogammaglobulinemia, linfopenia en biometría hemática y de células T (CD3+) en citometría de flujo. Los hallazgos en estudios de extensión más frecuentemente presentes son los cambios en parénquima pulmonar por imagen (RX/TAC), ausencia de sombra tímica (USG/TAC) y biopsia con evidencia de displasia/hipoplasia de tejido linfoide. Otros datos importantes y relativamente frecuentes son: historia de consanguinidad, crecimientos ganglionares, alergias, infecciones diseminadas por BCG y/o Mycobacterias de baja virulencia.

## XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.-

- 1.- Sewell W.A.C. et.al "Early indicators of immunodeficiency in adults and children: protocols for screening for primary immunological defects" *Clinical and Experimental Immunology* 2006;145:201-203
- 2.- de Vries E. et.al "Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists" *Clinical and Experimental Immunology* 2006;145:204-214
- 3.-Eades-Perner A.M. et.al "The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2004-06" *Clinical and Experimental Immunology* 2007;147:306-312
- 4.- Modell V. et.al "Global study of primary immunodeficiency diseases (PI)-diagnosis, treatment, and economic impact: an updated report from the Jeffrey Modell Foundation" 2011;51:61-70
- 5.-Gathmann B. et.al "The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006-2008" *Clinical and Experimental Immunology* 2009;157(Suppl 1):3-11
- 6.- Coria Ramírez E. et.al "Panorama epidemiológico de las inmunodeficiencias primarias en México" *Revista Alergia México* 2010;57(5):159-163
- 7.- Casanova J.L. et.al "Primary immunodeficiency diseases: the J Project" [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) Vol 373 June 2009, pp2179-2181
- 8.-Boyle et.al "Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States" 2007;27:497-502
- 9.- de Vries E. et.al "Patient-centered screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update" *Clinical and Experimental Immunology* 2011;167:108-119
- 10.- García Cruz. et.al "Registro de inmunodeficiencias primarias en pacientes mexicanos en una institución de tercer nivel: experiencia de 30 años" *Alergia Asma e Inmunología Pediátricas* 2002;11(2):48-66
- 11.- Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (LASID) "Estadísticas Registro de IDPs LASID" Marzo 2012
- 12.-Gathman et.al "The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011" *Clinical and Experimental Immunology* 2011;167:479-491
- 13.- Jeffrey Modell Foundation "Economic Impact Study: comparing undiagnosed and diagnosed patients with primary immunodeficiencies" *Jeffrey Modell Centers Network* [www.info4pi.org](http://www.info4pi.org)
- 14.- Chapel H. "EUROPID Presentation: A presentation to give an overall view of PIDs in Europe" 2005 EURO-PID-NAS QLRT-2001-02742 FP5
- 15.-Condino-Nieto A. et.al "Critical issues and needs in management of primary immunodeficiency diseases in Latin America" *Allergologia et immunopathologia (Madr)* 2011;39(1):45-51
- 16.-Leiva L.E. et.al "Primary immunodeficiency diseases in Latin America: Proceedings of the Second Latin American Society for Immunodeficiencies (LASID) Advisory Board" *Allergologia et immunopathologia (Madr)* 2011;39(2):106-110
- 17.-Leiva L.E. et.al "Primary Immunodeficiency Diseases in Latin America: The Second Report of the LAGID1 Registry" *Journal of Clinical Immunology* 2006
- 18.-Zelazko M. et.al "Primary Immunodeficiency Diseases in Latin America: First Report from Eight Countries Participating in the LAGID1" *Journal of Clinical Immunology* 1998;18(2):161-166

- 19.- LASID "Latin America High Level Summit Call to Action" PI Latin America High Level Summit Report Mexico City, 12 October 2011
- 20.-Turvey et.al "Primary immunodeficiency diseases: a practical guide for clinicians" Postgrad Med J 2009;85:660-666
- 21.- Immune Deficiency Foundation "Primary immune deficiency diseases in America: The first national survey of patients and specialists"
- 22.-Subbarayan et.al "Clinical Features that Identify Children with Primary Immunodeficiency Diseases" Pediatrics 2011;127:81-16
- 23.-Ballow M. et.al "Immunodeficiencies" Clinical and Experimental Immunology 2009;158(Suppl. 1)14-22
- 24.- Immune Deficiency Foundation "The Clinical Presentation of the Primary Immunodeficiency Diseases" 1993 IDF USA [www.primaryimmune.org](http://www.primaryimmune.org)
- 25.-Benjasupattananan P. et.al "Clinical Characteristics and Outcomes of Primary Immunodeficiencies in Thai Children: An 18-year Experience from a Tertiary Care Center" J ClinImmunol 2009;29:357-364
- 26.- Lee W. et.al "Distribution, clinical features and treatment in Taiwanese patients with symptomatic primary immunodeficiency diseases (PIDs) a nationwide population-based study during 1985-2010" Immunobiology 2011;216:1286-1294
- 27.- Wang Lin-Lin et.al "Distribution and Clinical Features of Primary Immunodeficiency Diseases in Chinese Children (2004-2009)" J ClinImmunol 2011;31:297-308
- 28.- Lederman H. et.al "The Clinical Presentation of Primary Immunodeficiency Diseases" Immune Deficiency Foundation 2000;2(1):1-5
- 29.- Mogica L. et.al "Validación de la escala PRIDE (PrimaryImmunodeficiencyDiseaseEvaluation) para determinar nivel alto de sospecha deinmunodeficiencia primaria en población mexicana" Revista Alergia México 2012;59(4):192-8

Para obtener una copia de las citas resultantes de la revisión sistemática favor de solicitarlas a: [dr.partida.g@gmail.com](mailto:dr.partida.g@gmail.com)



## XI. ANEXOS.-

## ANEXO I – INSTRUMENTO STROBE

von Elm E et al. Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales

Tabla 1. Declaración STROBE: lista de puntos esenciales que deben describirse en la publicación de estudios observacionales		
Título y resumen	Punto	Recomendación
	1	(a) Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual (b) Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado
<b>Introducción</b>		
Contexto/fundamentos	2	Explique las razones y el fundamento científico de la investigación que se comunica
Objetivos	3	Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada
<b>Métodos</b>		
Diseño del estudio	4	Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio
Contexto	5	Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluido los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos
Participantes	6	(a) Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento Estudios de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Proporcione las razones para la elección de casos y controles Estudios transversales: proporcione los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes (b) Estudios de cohortes en los estudios aparados, proporcione los criterios para la formación de pares y el número de participantes con y sin exposición Estudios de casos y controles en los estudios aparados, proporcione los criterios para la formación de los pares y el número de controles por cada caso
Variables	7	Defina claramente todas las variables de respuesta, exposiciones, predictores, confesores y modificaciones del efecto Si procede, proporcione los criterios diagnósticos
Fuentes de datos/métodos	8*	Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (muestra) Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida
Sesgos	9	Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo
Tamaño muestral	10	Explique cómo se determinó el tamaño muestral
Variables cuantitativas	11	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique que grupos se definieron y por qué
Métodos estadísticos	12	(a) Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empíricos para controlar los factores de confusión (b) Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones (c) Explique el tratamiento de los datos ausentes (missing data) (d) Estudio de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento Estudios de casos y controles: si procede, explique cómo se afrontan casos y controles Estudios transversales: si procede, especifique cómo se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo (e) Describa los análisis de sensibilidad
<b>Resultados</b>		
Participantes	13*	(a) Describa el número de participantes en cada fase del estudio, por ejemplo cuáles de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados (b) Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase (c) Considere el uso de un diagrama de flujo
Datos descriptivos	14*	(a) Describa las características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión (b) Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés (c) Estudios de cohortes: resume el período de seguimiento (p. ej., promedio y total)
Datos de las variables de resultado	15*	Estudios de cohortes: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo Estudios de casos y controles: describa el número de participantes en cada categoría de exposición, o bien proporcione medidas resumen de exposición
Resultados principales	16	Estudios transversales: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen (a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como sus precisiones (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajustó y las razones para incluirlos (b) Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos (c) Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un período de tiempo relevante
Otros análisis	17	Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad)
<b>Discusión</b>		
Resultados clave	18	Resume los resultados principales de los objetivos del estudio
Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo
Interpretación	20	Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes
Generalizabilidad	21	Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (evidencia externa)
<b>Otra información</b>		
Financiación	22	Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo

**Nota.** Se ha publicado un artículo que explica y detalla la elaboración de cada punto de la lista, y se ofrece el contenido metodológico y ejemplos reales de comunicación transparente.<sup>14-16</sup> La lista de puntos STROBE se debe utilizar preferiblemente junto con ese artículo (gratuito en las páginas web de las revistas PLoS Medicine (<http://www.plosmedicine.org/>), Annals of Internal Medicine (<http://www.annals.org/>) y Epidemiology (<http://www.epidemiol.com/>)). En la página web de STROBE (<http://www.strobe-statement.org/>) aparecen las diferentes versiones de la lista correspondiente a los estudios de cohortes, a los estudios de casos y controles y a los estudios transversales.  
\*Proporcione esta información por separado para casos y controles en los estudios con diseño de casos y controles. Si procede, también en los grupos con y sin exposición en los estudios de cohortes y en los transversales.

## ANEXO 2 – CRITERIOS CLÍNICOS DE ESID

European Society for Immunodeficiencies - Diagnostic Criteria for PID

### Severe Combined Immunodeficiency (SCID)

#### Definitive

Male or female patient less than 2 years of age with either a) engraftment of trans-placental-acquired maternal T cells; or b) less than 20% CD3+ T cells, an absolute lymphocyte count of less than 3000/mm<sup>3</sup> and at least one of the following:

- 1) Mutation in the cytokine common gamma chain (gc)
- 2) Mutation in JAK3
- 3) Mutation in RAG1 or RAG2
- 4) Mutation in IL-7Ra
- 5) ADA activity of less than 2% of control or mutations in both alleles of ADA

#### Probable

Male or female patient less than 2 years of age with less than 20% CD3+ T cells, an absolute lymphocyte count of less than 3000/mm<sup>3</sup> and proliferative responses to mitogens less than 10% of control; or the presence of maternal lymphocytes in the circulation.

#### Spectrum of disease

Patients with SCID usually develop failure to thrive and persistent diarrhea, respiratory symptoms and/or thrush in the first 2 to 7 months of life. Pneumocystis pneumonia, significant bacterial infections and disseminated BCG infection are common presenting illnesses. Occasional patients do not have failure to thrive and are not recognized to have immunodeficiency until late in the first year of life. SCID is fatal in the first 2 years of life unless the patient is treated with extremely restrictive isolation, hematopoietic stem cell transplant or therapy that replaces the abnormal gene or gene product.

#### Differential diagnosis

- 1) HIV infection
- 2) Congenital rubella
- 3) DiGeorge syndrome
- 4) Zap70 deficiency
- 5) CD3 deficiency
- 6) Cartilage hair hypoplasia
- 7) MHC class II deficiency
- 8) PNP deficiency

## ANEXO 3 – INSTRUMENTO PRISMA

## PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both	
<b>ABSTRACT</b>			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background, objectives, data sources, study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results, limitations, conclusions and implications of key findings; systematic review registration number	
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS)	
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS), length of follow-up, and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis)	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means)	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., $I^2$ ) for each meta-analysis	

Page 1 of 2

## PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies)	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, including which were pre-specified	
<b>RESULTS</b>			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow up period) and provide the citations	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12)	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see item 15)	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression) [see item 16]	
<b>DISCUSSION</b>			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome, consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers)	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias)	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research	
<b>FUNDING</b>			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data, role of funders for the systematic review)	

Page: Mather D, Lambert A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 5(8): e130077 doi:10.1371/journal.pmed.0050077

For more information, visit [www.prismastatement.org](http://www.prismastatement.org)

Page 2 of 2


**Lista de comprobación CARE (2013) de la información a incluir al Redactar un informe de caso**


Asunto	Elemento	Descripción del elemento de la lista de comprobación	Informado en la página
Título	1	Las palabras "informe de caso" deben aparecer en el título junto con lo más interesante de este caso	_____
Palabras clave	2	Los elementos clave de este caso en 2 - 5 palabras clave	_____
Resumen	3a	Introducción— ¿Qué es único en este caso? ¿Qué aporta de nuevo a la literatura médica?	_____
	3b	Los principales síntomas del paciente y los hallazgos clínicos importantes	_____
	3c	Los principales diagnósticos, intervenciones terapéuticas y resultados	_____
	3d	Conclusión— ¿Cuáles son las principales lecciones que se pueden extraer de este caso?	_____
Introducción del paciente	4	Breve resumen de los antecedentes de este caso haciendo referencia a la literatura médica pertinente	_____
	5a	Información demográfica (como edad, sexo, origen étnico, profesión)	_____
	5b	Principales síntomas de paciente (sus principales molestias)	_____
	5c	Historial médico, familiar y psicosocial que incluya la dieta, el estilo de vida y la información genética pertinente	_____
	5d	Enfermedades concomitantes pertinentes, incluyendo intervenciones anteriores y sus resultados	_____
Hallazgos clínicos	6	Describir los hallazgos pertinentes de la exploración física (EF)	_____
	7	Describe hitos importantes relacionados con sus diagnósticos e intervenciones (tabla o figura)	_____
Evaluación diagnóstica	8a	Métodos diagnósticos (como la EF, analíticas, técnicas de obtención de imágenes, cuestionarios)	_____
	8b	Problemas para el diagnóstico (como económicos, lingüísticos o culturales)	_____
	8c	Razonamiento diagnóstico, incluidos otros posibles diagnósticos tenidos en cuenta	_____
	8d	Características de pronóstico (como los estadios en oncología) cuando proceda	_____
Intervención terapéutica	9a	Tipos de intervención (como farmacológica, quirúrgica, preventiva, autocuidados)	_____
	9b	Administración de la intervención (como dosis, concentración, duración)	_____
	9c	Cambios en la intervención (con justificación)	_____
Seguimiento y resultados	10a	Resultados evaluados por el médico y por el paciente	_____
	10b	Resultados importantes de la prueba de seguimiento	_____
	10c	Observancia de la intervención y tolerabilidad a la misma (¿cómo se ha evaluado?)	_____
	10d	Acontecimientos adversos e imprevistos	_____
Discusión	11a	Puntos fuertes y limitaciones en el manejo de este caso	_____
	11b	Discusión de la literatura médica pertinente	_____
	11c	Justificación de las conclusiones (incluida la evaluación de las posibles causas)	_____
	11d	Las principales lecciones que se pueden extraer de este informe de caso	_____
Perspectiva del paciente	12	¿Comunicó el paciente su perspectiva o experiencia? (Incluir siempre que sea posible)	_____
	13	¿Dio su consentimiento informado el paciente? Facilítele si se le solicita	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>