



**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGICA DE PACIENTES CON
SOSPECHA DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN UN HOSPITAL
PEDIÁTRICO DE LA CIUDAD DE CARTAGENA DURANTE LOS AÑOS 2019 A
2021**

YOLIANA GUARDO MCNISH MD., Esp. SGSST

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2022**

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGICA DE PACIENTES CON
SOSPECHA DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN UN HOSPITAL
PEDIÁTRICO DE LA CIUDAD DE CARTAGENA DURANTE LOS AÑOS 2019 A
2021**

YOLIANA GUARDO MCNISH MD., Esp. SGSST

Pediatría

Trabajo de investigación para optar el título de
Especialista en Pediatría

TUTORES

DR. CESAR ANDRES MUÑOZ

MD. Pediatra M. Sc. Inmunología

DR. ENRIQUE RAMOS CLASSON

MD. M. Sc. Salud Pública

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2022**

Nota de aceptación

Presidente del jurado

Jurado

Jurado

Cartagena de Indias D.T. y C., Junio de 2022



UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Cartagena de Indias D. T. y C. 17 de Junio de 2022

Doctor

ENRIQUE CARLOS RAMOS CLASSON

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

Ciudad

Respetado Doctor:

Por medio de la presente hago la entrega, a la Dirección de Investigaciones de la Universidad del Sinú, Seccional Cartagena, los documentos y discos compactos (CD) correspondientes al proyecto de investigación titulado **“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGICA DE PACIENTES CON SOSPECHA DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE LA CIUDAD DE CARTAGENA DURANTE LOS AÑOS 2019 A 2021”**, realizado por el estudiante **YOLIANA GUARDO MCNISH**, para optar el título de **Especialista en Pediatría**. A continuación, se relaciona la documentación entregada:

- Dos (2) trabajos impresos empastados con pasta azul oscuro y letras Doradas del formato de informe final tipo manuscrito articulo original (Una copia para la universidad y la otra para el escenario de práctica donde se realizó el estudio).
- Dos (2) CD en el que se encuentran la versión digital del documento empastado.
- Dos (2) Cartas de Cesión de Derechos de Propiedad Intelectual firmadas por el estudiante autor del proyecto.

Atentamente,

YOLIANA GUARDO MCNISH

CC 1.143.342.901

Programa de Pediatría

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co





UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Cartagena de Indias D. T. y C. 17 de Junio de 2022

Doctor

ENRIQUE CARLOS RAMOS CLASSON

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

Ciudad

Respetado Doctor:

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual de la versión empastada del informe final artículo del proyecto de investigación titulado **“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGICA DE PACIENTES CON SOSPECHA DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE LA CIUDAD DE CARTAGENA DURANTE LOS AÑOS 2019 A 2021”**, realizado por la estudiante **YOLIANA GUARDO MCNISH**, para optar el título de **“Especialista en Pediatría”**, bajo la asesoría del **Dr. CESAR MUÑOZ MEJÍA**, y asesoría metodológica del **Dr. ENRIQUE RAMOS CLASSON** a la Universidad del Sinú Elías Bechara Zainúm, Seccional Cartagena, para su consulta y préstamo a la biblioteca con fines únicamente académicos o investigativos, descartando cualquier fin comercial y permitiendo de esta manera su acceso al público. Esto exonera a la Universidad del Sinú por cualquier reclamo de terceros que invoque autoría de la obra.

Hago énfasis en que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,

YOLIANA GUARDO MCNISH

CC 1.143.342.901

Programa de Pediatría

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co



DEDICATORIA

A mis padres Betty y José, a mi hermano José Alonso, por su incondicionalidad, amor y esfuerzos. Esto es por y para ustedes.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Betty y José por ser ejemplo de esfuerzo, resistencia, perseverancia y responsabilidad siempre.

A mi hermano José Alonso por ser compañía y apoyo sin importar tiempo, clima o limitación. Gracias por caminar todo el tiempo a mi lado.

A mis amigos por las risas y los mensajes de apoyo. A todos ellos por su amor imprescindible e incondicional.

Al Dr. Cesar Muñoz por su asesoría, dedicación y entusiasmo para la realización de este proyecto.

A la Universidad Pública por ser fuente de enseñanza, inicio de mis conocimientos en esta profesión, lugar de resiliencia y origen de la esperanza.

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGICA DE PACIENTES CON
SOSPECHA DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN UN HOSPITAL
PEDIÁTRICO DE LA CIUDAD DE CARTAGENA DURANTE LOS AÑOS 2019 A
2021**

**CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERIZATION OF PATIENTS
WITH SUSPECTED PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES IN A PEDIATRIC
HOSPITAL IN THE CITY OF CARTAGENA DURING THE YEARS 2019 TO 2021**

Yoliana Guardo Mcnish (1), Enrique Ramos Classon (2), Cesar Muñoz Mejía (3)

(1) Médico Universidad de Cartagena. Residente III año de Pediatría. Escuela de Medicina. Universidad del Sinú EBZ, Seccional Cartagena.

(2) Magister en Salud Pública, Universidad Nacional de Colombia

(3) Médico, Magister en Inmunología Universidad de Cartagena. Especialista en Pediatría Universidad del Sinú EBZ, Seccional Cartagena.

RESUMEN

Introducción: Las inmunodeficiencias primarias (IDP o también denominadas Errores innatos de la inmunidad -EII-) son un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas que pueden afectar la inmunidad celular, humoral o los mecanismos de defensa innatos del hospedador, se manifiestan con frecuencia durante la infancia y son un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones, malignidades o autoinmunidades. Se ha logrado determinar que las incidencias de IDP que requieren tratamiento oscilan entre 1:20.000 y 1:500.000, con prevalencia colectiva de aproximadamente 1/1000 - 1/5000 a nivel mundial.

Objetivos: Identificar el perfil epidemiológico y clínico en pacientes con sospecha de inmunodeficiencias primarias en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja en la ciudad de Cartagena de Indias durante los años 2019 a 2021.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de corte transversal realizado en pacientes entre cero y 18 años valorados por inmunología pediátrica por sospecha de inmunodeficiencia primaria.

Resultados: Un total de 130 pacientes fueron incluidos en el presente estudio, con una media de edad de 7,02 años, 53% menores a 5 años, masculinos en un

53%, con 12,3% de los pacientes con padres con algún grado de consanguinidad. Las principales manifestaciones clínicas fueron las hematológicas y linfáticas (32,3%), con edad de inicio de síntomas entre el primer y quinto año de vida (31,5%), con infecciones sugestivas de IDP a nivel respiratorio inferior (50,8%). Dentro de la población estudiada 41,5% presentaban manifestaciones desregulatorias inmunes sugestivas de IDP (citopenias autoinmunes 44,4%). Las manifestaciones alérgicas se presentaron en 26% de los individuos incluidos, siendo la dermatitis atópica y el asma (49,3%) los hallazgos más frecuentes. Las principales alteraciones de laboratorio en ausencia de síntomas clínicos fueron neutropenia en un 48,1% y la anemia 18,5%. Dentro de los 130 pacientes que conforman el estudio, 7 (5,4%) han logrado diagnóstico confirmatorio, 9 (6,9%) han sido descartados mientras que 114 (87,6%) continúan en estudio.

Conclusiones: El presente estudio es el primero que se realiza en la región sobre aproximación diagnóstica a las IDP partiendo desde la premisa de la sospecha y las observaciones realizadas en la primera consulta por Inmunología pediátrica, permitiendo el desarrollo del registro de IDP para análisis posteriores, logrando identificar además similitudes con respecto a estadísticas internacionales en pacientes con diagnósticos confirmados.

Palabras clave: *Inmunodeficiencia primaria, registro, error innato de la inmunidad (DeCS)*

SUMMARY

Introduction: Primary immunodeficiencies (PID or also called inborn errors of immunity -IEI-) are a heterogeneous group of genetic diseases that can affect cellular or humoral immunity or the host's innate defense mechanisms, frequently manifesting during childhood. and they are a risk factor for the development of infections, malignancies or autoimmunities. It has been determined that the incidences of PID requiring treatment range between 1:20,000 and 1:500,000, with a collective prevalence of approximately 1/1,000 - 1/5,000 worldwide.

Objectives: To identify the epidemiological and clinical profile in patients with suspected primary immunodeficiencies at the Napoleón Franco Pareja Children's Hospital in the city of Cartagena de Indias during the years 2019 to 2021.

Methods: An observational, descriptive, retrospective cross-sectional study was carried out in patients between zero and 18 years old evaluated by pediatric immunology for suspected primary immunodeficiency.

Results: A total of 130 patients were included in this study, with a mean age of 7.02 years, 53% under 5 years of age, 53% male, with 12.3% of the patients having parents with some degree of consanguinity. The main clinical manifestations were hematological and lymphatic (32.3%), with age at onset of symptoms between the first and fifth year of life (31.5%), with infections suggestive of PID at the lower respiratory level (50.8 %). Within the population studied, 41.5% presented immunosuggestive dysregulatory manifestations of PID (autoimmune cytopenias 44.4%). Allergic manifestations occurred in 26% of the individuals included, with atopic dermatitis and asthma (49.3%) being the most frequent findings. The main laboratory abnormalities in the absence of clinical symptoms were neutropenia in 48.1% and anemia in 18.5%. Among the 130 patients that make up the study, 7 (5.4%) have achieved a confirmatory diagnosis, 9 (6.9%) have been ruled out, while 114 (87.6%) are under study.

Conclusions: This is the first study carried out in the region on a diagnostic approach to PIDs starting from the premise of suspicion and the observations made in the first consultation by Pediatric Immunology, allowing the development of the PID registry for subsequent analysis, achieving also identify similarities with respect to international statistics in patients with confirmed diagnoses.

Key Words: *Primary immunodeficiency, registry, Inborn errors of immunity (MeSH)*

INTRODUCCION

Las inmunodeficiencias primarias (IDP o también denominadas Errores innatos de la inmunidad -EII-) [1] son un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas que pueden afectar la inmunidad celular (Linfocitos T), humoral (Linfocitos B) o los mecanismos de defensa innatos del hospedador como las células fagocíticas, citocinas y proteínas del complemento [2]. Las IDP (especialmente las inmunodeficiencias humorales) se manifiestan con frecuencia durante la infancia y son un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones por gérmenes oportunistas, desarrollo de malignidades o incluso presencia de autoinmunidades a cualquier edad [2,3]

Desde 1990, las IDP son clasificadas por el Comité de Expertos para Inmunodeficiencias primarias de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (International Union of Immunological Societies, IUIS) quién actualiza su catálogo sobre desordenes inmunológicos monogénicos de forma bianual y describe por lo menos 416 formas distintas de IDP y más de 450 genes responsables de los diferentes fenotipos que caracterizan a estos trastornos genéticos [4–6]. Los datos epidemiológicos sobre las IDP son difíciles de obtener, sin embargo se ha logrado determinar que las incidencias de IDP que requieren tratamiento oscilan entre 1:20.000 y 1:500.000, según el diagnóstico y la región geográfica [7]. Se estima que la prevalencia colectiva de estas afecciones es aproximadamente 1/1000 - 1/5000 a nivel mundial [5], afectando a 1 de cada 1,800 individuos en los Estados Unidos [8], informándose por parte del Instituto Nacional de Salud (NIH) del mismo país que solo uno de cada tres individuos con IDP se diagnostica adecuadamente, estimándose que más de 500.000 individuos con IDP permanecen sin diagnosticar en dicho país [8]. Lo anterior determina un retraso diagnóstico promedio de al menos cinco años, aumentando de esta forma la morbilidad, la mortalidad y conduciendo a una mayor utilización de la asistencia sanitaria [8,9]. En Latinoamérica hay reportes de inmunodeficiencias por la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias Primarias (LASID por sus siglas en inglés) reportando para Colombia en el 2004, una incidencia de 0.24 casos de

SCID por cada 100.000 habitantes, evidenciando aumento con respecto al reporte de 1998 [10,11]. De igual forma hacia el año 2018 fueron descritas las características epidemiológicas de la población con diagnóstico de IDP en Colombia durante el periodo de 1987 a 2017 hasta donde se habían logrado diagnosticar 891 pacientes, con un 79.4 % de ellos diagnosticados antes de los 19 años, siendo 12 % confirmado a través de diagnóstico molecular, con 70.3 % de los pacientes registrados en la LASID, correspondiendo la mayoría de los defectos a aquellos relacionados con las deficiencias predominantemente de anticuerpos (74.4 %) [12].

Dentro de los errores innatos de la inmunidad la más frecuente es la predominante de anticuerpos [13] y representa el 48.6% de los errores innatos de la inmunidad, siendo hasta un 38% de este porcentaje representado por población entre 5 – 19 años de edad [14]. Por lo general se reconoce que la sintomatología de las inmunodeficiencias primarias se inicia en la infancia, especialmente en el primer año de vida; sin embargo, hasta un 25% se diagnostica en la adolescencia o en la edad adulta, debido al incremento en la susceptibilidad a infecciones, predisposición a neoplasias y enfermedades autoinmunes [3]. Las principales situaciones indicativas de sospecha de estos trastornos incluyen infecciones múltiples a pesar de un tratamiento adecuado, infecciones con organismos inusuales u oportunistas, retraso en el desarrollo o crecimiento deficiente, así como antecedentes familiares positivos el cual es un predictor muy fuerte junto con la consanguinidad paterna y las muertes tempranas sin causa determinada. Los avances médicos no son útiles a menos que el personal médico tratante haga una identificación de forma temprana, por lo que el reconocimiento y el diagnóstico oportuno pueden alterar el curso de las inmunodeficiencias primarias de manera significativa y tener un efecto positivo en la sobrevivencia del paciente.

Las inmunodeficiencias secundarias, por su parte, pueden ser desencadenadas por enfermedades que afectan al sistema inmune como la desnutrición, enfermedades infecciosas de diversos tipos, trastornos mieloproliferativos, algunos

síndromes genéticos como el síndrome de Down, o incluso el uso de medicamentos como corticosteroides [15].

Generalmente se acepta que las IDP son subdiagnosticadas debido a una falta general de conocimiento, desafíos de diagnóstico, complejidades y diferencias únicas, con limitaciones en el registro de datos de mortalidad y morbilidad, haciendo que el diagnóstico de IDP pueda ser difícil. Incluso cuando se reconocen, la gestión de las IDP puede ser compleja debido a fallas en los sistemas de salud con restricciones para diagnóstico oportuno y manejo adecuado. Los registros de pacientes son una herramienta crucial de la ciencia médica, ya que permiten recopilar datos clínicos y de laboratorio generalizados sobre poblaciones de pacientes seleccionadas que se pueden utilizar para fomentar los avances en la investigación científica y, en última instancia, mejorar la atención al paciente, teniendo en cuenta que el diagnóstico temprano y un adecuado tratamiento son la clave de la supervivencia y mejor calidad de vida en los pacientes. En Colombia se observa un subregistro de información debido al desconocimiento sobre la enfermedad y sus formas de manifestación, con estadísticas puntuales sobre subtipos de IDP.

A nivel local, se desconoce la prevalencia de estos defectos en la inmunidad, los cuales podrían precipitar de forma más temprana complicaciones clínicas dentro de los pacientes afectados y que no cuentan con diagnóstico oportuno, conduciendo de igual forma al manejo inapropiado ante presentaciones con curso anormal de patologías frecuentes en pacientes donde se desconoce la presencia de una IDP asociada. Desde el inicio del programa de Inmunología en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja se ha procurado por la concientización sobre la enfermedad y reconocimiento temprano de esta para realización de diagnósticos acertados, por lo que se ha realizado un registro con aquellos pacientes que cumplen criterios para sospecha. Debido a lo anterior, se propone realizar la identificación del perfil epidemiológico y clínico en pacientes con sospecha de

inmunodeficiencias primarias en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja en la ciudad de Cartagena de Indias durante los años 2019 a 2021.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de corte transversal realizado en pacientes entre cero y 18 años en los que se solicitó valoración por inmunología pediátrica debido cursar con infecciones con evolución anormal, atopía, malignidades o autoinmunidades y se sospechó inmunodeficiencia primaria, que consultaron al Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja de Cartagena durante los años 2019 a 2021. De igual forma se excluyeron los pacientes con diagnóstico previo de Inmunodeficiencias Primarias con tratamiento instaurado y pacientes con inmunodeficiencias secundarias conocidas (Patologías hematológicas, Enfermedades Metabólicas, Enfermedad Renal, Enfermedad Reumatológica, Desnutrición por ingesta inadecuada).

Se tomó el listado existente de pacientes consultantes a inmunología dentro del periodo estudiado, con aplicación de criterios de exclusión, para un total de 130 pacientes evaluables, con revisión posterior de las historias.

En todos los pacientes se midieron variables sociodemográficas como edad, género, lugar de nacimiento, lugar de vivienda, estrato social y régimen de salud al que pertenecían. De igual forma se tuvieron en cuenta los antecedentes familiares relacionados con presencia de diagnósticos de IDP, así como familiares fallecidos por causas sospechosas de IDP y la presencia de consanguinidad en algún grado dentro de los padres del paciente.

Se tuvieron en cuenta las manifestaciones clínicas iniciales relacionadas con la sospecha de IDP que derivaron la consulta a inmunología, así como las alteraciones paraclínicas presentadas en ausencia de datos clínicos, el examen

físico e infecciones sugestivas de IDP. De igual forma se incluyen dentro de las variables manifestaciones desregulatorias, sugestivas de malignidad, sindrómicas y/o genéticas y alérgicas sugestivas de Inmunodeficiencias primarias, incluyéndose también la edad de inicio de la sintomatología y edad de consulta al especialista. Finalmente se consigna dentro del formato de recolección de datos la especialidad que remite a inmunología, las especialidades con seguimientos activos, los hallazgos microbiológicos relacionados con la sospecha de enfermedad y la realización de estudios de secuenciación, consignándose los pacientes con enfermedad confirmada, enfermedad en estudio y descartada,

Se añaden al estudio todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, por lo cual no se calcula muestra poblacional. Las historias clínicas son tomadas como fuente principal de la información.

Análisis estadístico: Los datos se consignación en un formato de recolección de Google Forms, con generación de base de datos en Microsoft Excel, para análisis estadístico posterior mediante el uso del programa SPSS. Para descripción de resultados se usa la media y desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas y las frecuencias relativas para las variables categóricas. Los contrastes de hipótesis sobre variables cuantitativas se realizarán utilizando el test de *T de Student* para muestras independientes. Las variables categóricas se compararán entre grupos por medio del *Test de chi cuadrado* o el *Test Exacto de Fisher* en función del número de categorías y de las frecuencias esperadas en las diferentes celdas de la tabla. Se toman como referencia para significancia estadística valores de $p < 0.05$.

Consideraciones éticas: Según el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993, este estudio es basado en una investigación sin riesgo, debido a sus técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos, debido a que no se realizaron intervenciones en los pacientes, La información se obtuvo a partir de los registros de historias clínicas y de laboratorio de manera retrospectiva. Fue

aprobado y autorizado por el Departamento y Comité de Ética en investigación del centro pediátrico correspondiente a lugar de estudio. Se garantiza la confidencialidad de la información y el anonimato de cada historia.

RESULTADOS

Un total de 130 pacientes fueron incluidos en el presente estudio, con una media de edad de 7,02 años (DE 5,34 años), perteneciendo un 53% de la población a la primera infancia (menores a 5 años), siendo la mayor parte de los pacientes incluidos del sexo masculino (53%), población consultante en su mayoría (77,69%) nacidas en Colombia, con 3,08% perteneciente a población migrante originaria de Venezuela. En su mayoría (70%) provenían de Bolívar, departamento donde se encuentra el centro hospitalario fuente del estudio actual. Se logró determinar que un 63,1% de la población atendida pertenece al estrato socioeconómico uno y un 96,9% de los pacientes atendidos hacen parte del régimen subsidiado (**tabla 1**).

Dentro del proceso de atención 7,7% de los pacientes indicaron tener familiares con diagnósticos conocidos de inmunodeficiencias primarias, un 8,5% indicó que tuvo un familiar fallecido por causas sospechosas de inmunodeficiencias, mientras que en un 12,3% de los pacientes que los padres tenían algún grado de consanguinidad (**Tabla 2**).

Las principales manifestaciones clínicas que justificaron la consulta a inmunología bajo sospecha de IDP fueron las hematológicas y linfáticas (32,3%), seguidas por las manifestaciones del tracto respiratorio inferior (27,7%) y lesiones en piel y anexos (22,3%) (**tabla 3**), con edad de inicio de síntomas predominante entre el primer y quinto año de vida (31,5%), seguida por las edades entre cero y un año (29,2%) (**tabla 4**).

Al momento de la consulta y evaluación médica se logró establecer que las principales infecciones sugestivas de IDP se encontraban a nivel respiratorio

inferior (50,8%), piel y anexos (22,2%), además de hematológico (19%), dentro del mismo criterio, los hallazgos gastrointestinales y del tracto respiratorio superior se encontraron en el 14,2% para cada sistema (**tabla 5**)

Se valora la presencia de manifestaciones desregulatorias inmunes, alérgicas, sindrómicas (o genéticas) y de malignidad como datos sospechosos que indicarían la presencia de IDP subyacente. Dentro de la población estudiada 41,5% presentaban manifestaciones desregulatorias inmunes sugestivas de IDP, siendo la presencia de citopenias autoinmunes la más frecuente (44,4%), seguido por la presencia de hepatomegalia (14,8%), esplenomegalia (14,8%) y linfadenopatías (14,8%), de igual forma las manifestaciones de enfermedad autoinflamatoria (11,1%) se identificaron como características sugestivas de IDP (**tabla 6**). Dentro de las manifestaciones de malignidad, solo hubo presencia de 1 caso de micosis fungoide (0,80%).

Las manifestaciones alérgicas se presentaron en 34 (26%) de los individuos incluidos, siendo la dermatitis atópica y el asma (49,3%) los hallazgos (de forma individual o en conjunto) más frecuentes dentro de este grupo (**tabla 7**). Las manifestaciones sindrómicas y/o genéticas tuvieron presencia en 18 pacientes (13,6%) encontrándose el criterio de talla baja como una de las más frecuentes (44,4%), seguido por la presencia de cardiopatía congénita (22,2%) (**tabla 8**).

Un total de 27 pacientes (20,8%) fueron remitidos a inmunología por alteraciones de laboratorio y en ausencia de síntomas, de ellos: 13 (48,1%) cursaban con neutropenia, 5 (18,5%) con anemia y 4 (14,8%) con linfopenia (**tabla 9**). En 23 pacientes (17,7%) se logró aislamiento de microorganismos para posterior tratamiento, entre los gérmenes más frecuentes se encuentran *Pseudomona aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* solos o en coinfección con 5 casos cada uno (21,7% de los 23 casos hallados) (**tabla 10**).

Según las alteraciones de laboratorio y los hallazgos clínicos descritos, los pacientes fueron remitidos a valoración por inmunología principalmente por el servicio de pediatría general (20,93%), seguidos por el área de hemato-oncología (13,95%), aunque en la mayoría de los casos no se logró obtener información con la historia clínica (48,06%) (**tabla 11**).

Dentro de los 130 pacientes que conforman el estudio, 7 (5,4%) han logrado diagnóstico confirmatorio, 9 (6,9%) han sido descartados mientras que 114 (87,6%) continúan en estudio (**tabla 12**). A la fecha, se han solicitado 8 estudios de secuenciación, logrando realización en 6 de ellos (**tabla 13**), con resultados anormales en tres pacientes correspondientes Agammaglobulinemia ligada al X, Neutropenia congénita severa tipo Elane 1 y al caso de un paciente con síndrome de Silver Russel con inmunodeficiencia en estudio.

DISCUSIÓN

El presente estudio es el primero que se realiza en la región sobre aproximación diagnóstica a las IDP partiendo desde la premisa de la sospecha y las observaciones realizadas en la primera consulta por Inmunología pediátrica en un hospital pediátrico en Cartagena, permitiendo el desarrollo del registro de IDP para análisis posteriores. La realización coincide con la presencia reciente del servicio en el hospital, asociado a mayor trabajo de educación y sensibilización sobre la frecuencia y características clínicas de las enfermedades relacionadas con desregulación del sistema Inmune.

Debido al enfoque metodológico basado en pacientes con sospechas, las referencias bibliográficas que impliquen población no diagnosticada son escasas por lo que las comparaciones se realizaron con base en análisis epidemiológicos de pacientes con diagnósticos confirmados de IDP.

Se incluye la población consultante a inmunología, con aplicación de criterios de exclusión, incluyendo 130 pacientes, con una media de edad de 7 años, y

desviación estándar de 5,34 años, abarcando el periodo de frecuencia comúnmente descrito. La mayoría de la población al momento del diagnóstico eran menores de 5 años (53%), predominantemente masculinos (53%), proveniente en su mayoría del departamento de Bolívar (70%) esto relacionado a la ubicación del centro hospitalario en dicho departamento, aumentando el porcentaje a la consulta por su misma población, que teniendo en cuenta una ausencia de datos en el 23,9% con respecto al origen de la población de estudio, la procedencia dentro de la misma región podría encontrarse en mayor proporción. Llama la atención el porcentaje de población migrante (3,08%) la cual en su mayoría podría estar desprovista de seguridad social, así como el porcentaje significativo de población con régimen de salud subsidiado, los cuales se verían afectados por retrasos en la atención o diligenciamiento de exámenes especializados para brindar diagnósticos oportunos. Ya ha sido descrito previamente la afinidad de presentación el género masculino, así como la edad media de diagnóstico de IDP [16].

Los antecedentes familiares encontrados en pacientes con sospecha de IDP están relacionados con la presencia de inmunodeficiencias primarias dentro de la familia (7,7%), familiares fallecidos por causas sospechosas de inmunodeficiencias (8,5%) y la presencia de grados de consanguinidad entre padres del paciente (12,3%), valores que superan los descritos en Reino Unido (2,9%) [7] para los pacientes con IDP confirmadas, pero que no son mayores a los reportados en el sur de India (23%) para pacientes con errores innatos de la inmunidad confirmados[17]. DInur-Schejter et al. [18] describen que la tasa de consanguinidad aumenta la presencia de condiciones autosómicas recesivas por lo que es uno de los principales factores sociales predisponentes de la distribución y severidad, donde las medidas de prevención se deben orientar a la educación, consejería prenatal genética y diagnóstico oportuno teniendo en cuenta la predisposición genética y el código ético o religioso del paciente.

Según nuestros hallazgos, las manifestaciones clínicas iniciales motivo de sospecha y remisión son las hematologías y linfáticas (32,3%) seguidas por las infecciones del tracto respiratorio inferior (27,7%). Prasada et al (2022) [17] en un estudio de las características genéticas, clínicas e inmunológicas de pacientes con IDP en un tercer nivel en el sur de India reportan que los pacientes presentaban infecciones recurrentes, citopenia, fiebre de origen desconocido, eccema, linfadenopatía, candidiasis oral recurrente o tuberculosis multifocal como principales motivos de su derivación, concordante de cierta manera con los datos encontrados en la población dirigida a valoración por sospecha de inmunodeficiencias.

Para nuestra población, las manifestaciones por sospecha de IDP se presentan con mayor frecuencia dentro del primer y quinto año de vida (31,5%) seguida de las edades menores a un año (29,2%) ubicadas mayormente en los rangos de edad determinados previamente en la literatura internacional, de igual forma los hallazgos clínicos también han sido semejantes a los ya reportados mundialmente con respecto al compromiso por sistemas con predominio del sistema respiratorio inferior. Dentro de una cohorte de 16.486 pacientes con EII documentados en el Registro ESID (European Society for Immunodeficiencies)[19] 12.741 (77 %) presentaron inicialmente infección, 2955 (18 %) desregulación inmunitaria, 1983 (12 %) con características sindrómicas y 137 (0,8%) con malignidad. Otros 1.292 (8 %) presentaron “otros” síntomas (incluyendo, por ejemplo, aftas, asma, alopecia, fatiga, ataxia), 254 de ellos (1,5 % de todos los pacientes) como única manifestación inicial. La presentación asintomática estuvo en el rango de 5-10%[20] para pacientes con diagnósticos de IDP, mientras que, en nuestra población con sospecha, la presentación asintomática es cercana al 20,8% presentando únicamente alteraciones en los laboratorios.

Las manifestaciones infecciosas son las más comunes y en los últimos años, los defectos primarios del sistema inmunitario se han asociado no sólo a infecciones frecuentes o graves, sino también a la susceptibilidad específica a determinados

agentes infecciosos, estas con recurrencia, son a nivel general uno de los criterios para sospecha de inmunodeficiencias, relacionando las infecciones a nivel respiratorio y piel. Dentro de nuestra población, las infecciones se presentaron en un 48,4% de los pacientes, siendo aquellas a nivel respiratorio inferior (50,8%) y piel y anexos cutáneos (22,2%) las más frecuentes, siendo las infecciones del tracto respiratorio superior ampliamente relacionada como uno de las manifestaciones iniciales encontradas hasta en un 81% de los casos en los pacientes con diagnóstico de Síndrome Hiper-IgM, así como en los pacientes con inmunodeficiencia común variable[21]. Muy cercano a las manifestaciones infecciosas, se encuentran los hallazgos desregulatorios del sistema inmune presentes en el 41,5% de los pacientes, siendo las citopenias autoinmunes (44,4%) las más frecuentes, seguida de las linfadenopatías y megalias de hígado y bazo (14,8%) relacionados posiblemente con la mayor frecuencia de remisión e interconsultas por parte del servicio de hematooncología. Según lo reportado por Thalhammer et, la infección es la manifestación inicial más frecuente en los errores innatos de la inmunidad, llegándose a presentar como uno de los motivos de consulta inicial hasta en el 77% de la población con diagnóstico de IDP confirmado, pudiéndose asociar hasta en un 18% a desregulación inmune, 12% con características sindrómicas y 0,8% a malignidades [22]. Los cambios en la nomenclatura de IDP a EII, están relacionados con la desregulación inmunológica, permitiendo cambiar la percepción de las inmunodeficiencias como un simple defecto que predisponía a los pacientes además de infecciones a enfermedades donde el sistema inmunológico no estaba en equilibrio.

Con respecto al otro conjunto de manifestaciones, según un estudio realizado en Cali, Colombia en el año 2021 [23] que buscaba describir las manifestaciones cutáneas relacionadas con IDP, se encontró dentro de su población de 306 pacientes con IDP un 27,1% presentaba algún tipo de alteración en la piel, de estos siendo un 56,6% dermatitis atópica. En dicho estudio los hallazgos más relacionados con infección fueron más frecuentes en el grupo de IDP con inmunodeficiencia combinada, asociada a síndromes bien definidos y dermatitis

atópica en el grupo de deficiencias de anticuerpos. Dentro de nuestra población, las manifestaciones alérgicas se presentaron en 26% de los individuos incluidos, siendo la dermatitis atópica 32,4% uno de los hallazgos más frecuentes dentro de este grupo, mientras que las manifestaciones sindrómicas fueron halladas en 13,6% quienes en su mayoría presentan talla baja (44,4%) como hallazgo sugestivo de IDP.

Sin embargo, algunos pacientes (20,8%) asisten a consulta en ausencia de sintomatología, lo que podría implicar un retraso en la atención y diagnóstico. La demora desde las manifestaciones iniciales hasta el diagnóstico de IDP para los casos índice suele ser de varios años [7]. Esta demora en el diagnóstico puede ser crítica para los pacientes, ya que es posible que no reciban la terapia adecuada de manera oportuna [20]. Una razón importante de los retrasos en el diagnóstico es la escasa especificidad de los síntomas de presentación iniciales, que no se reconocen como indicadores de un EII subyacente, por lo que el hallazgo de manifestaciones múltiples relacionadas con citopenias, autoinmunidad, alergias y apariencia sindrómica deberían impulsar estudios clínicos adicionales hacia IDP. De los pacientes asintomáticos un 48,1% presentaron hallazgos paraclínicos de neutropenia, estando demostrado que la presencia de anemia, trombocitopenia, leucocitosis >20.000, neutropenia, monocitopenia, eosinofilia y/o gránulos gigantes en neutrófilos, son hallazgos que deben remitir a estudio a patologías adyacentes, siendo sobretodo la linfopenia (recuento de linfocitos <2500) en los primeros meses de vida, la que puede indicar una inmunidad celular alterada.[24]

Se reportan dentro de nuestros hallazgos crecimientos de *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* como gérmenes mayormente aislados, solos o en coinfección en 21,3% de 17,7% casos en los cuales se habían logrado aislamientos, siendo estas bacterias reportadas en relación con Defectos Congénitos en Fagocitos de forma previa, presentes sobretodo en infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones osteoarticulares y neumonías necrotizantes. [24]

La educación y sensibilización sobre las IDP ha permitido que exista una mejor identificación y remisión oportuna, realizadas en su mayoría por los servicios de pediatría general (20,93%) quienes son los que realizan el primer acercamiento al paciente, seguido por hemato-oncología (13,95%), considerando que esta información podría verse modificada debido a que 48,06% de las historias no cuentan con el dato de especialidad remitente. Los pediatras y los médicos de atención primaria son los encargados del enfoque inicial del paciente para confirmar o excluir EII, por lo que su conocimiento sobre estas condiciones raras es fundamental para reducir la demora en el diagnóstico. Estudios previos realizados en Ucrania, lograron demostrar que los niños que finalizaron con diagnóstico de IDP fueron remitidos con mayor frecuencia por médicos especialistas (42%), mientras que los médicos de atención primaria remitieron al 22,7% de los niños [25], por su parte según datos disponibles en Estados Unidos, un 32% de los médicos de atención primaria reportaron haber diagnosticado, tratado o remitido pacientes con IDP en los 5 años previos a la encuesta [26]. Un estudio en Kuwait evaluó la presentación clínica, las enfermedades, síndromes asociados y los resultados de laboratorios en pacientes con IDP, y encontró que el nivel de conciencia entre los pediatras era deficiente tanto en conocimiento como en práctica [27], por lo que la recomendación principal es la implementación de esfuerzos educacionales tempranos a la población médica.

Hasta la fecha se ha logrado diagnóstico en 5,4% de los pacientes que han ingresado bajo sospecha de IDP con estudios diagnósticos pendientes en 87,6% de los pacientes debido a múltiples factores como pérdida de seguimientos por inasistencia de pacientes, viviendas en población rural con difícil acceso, dificultades administrativas como obtención de citas médicas, laboratorios solicitados y en general difícil acceso a la salud. Para Colombia, hacia 2017 se reconocía que el número de pacientes diagnosticados había crecido 60 % en los siete años previos de acuerdo con los registros en el Centro Jeffrey Modell. Según la prevalencia estimada de las IDP en el mundo, el porcentaje de diagnósticos apenas alcanzaba 8.2 % de los pacientes en Colombia[12], por lo cual se

considera que existe un gran desconocimiento en cuanto al reconocimiento de las manifestaciones de sospecha, un pobre diagnóstico en el país así como retraso en los registros de los pacientes con IDP sospechada o confirmada. A pesar del aumento de los esfuerzos educacionales en la sospecha y el diagnóstico de las IDP, se ha estimado que un 90% de los individuos con esta patología permanecen sin diagnóstico [28], con el riesgo de contraer infecciones que amenazan la vida si se dejan sin diagnosticar o sin tratar [14].

Dentro de los pacientes con diagnóstico logrado se encuentran 2 casos familiares de Agammaglobulinemia ligada al X, 2 casos de déficit de IgA, un caso de neutropenia congénita severa tipo Elane 1, un caso de inmunodeficiencia combinada no severa y un caso de hipogammaglobulinemia transitoria resuelta.

La realización del registro de pacientes con IDP ha tenido un importante papel en la identificación de índices epidemiológicos, control de vida, facilitación de estudios genéticos y ensayos clínicos, así como en una mejor comprensión acerca de la historia natural de la enfermedad y de las funciones del sistema inmune. Aunque la información más reciente sugiere progreso en la identificación y documentación de los pacientes con IDP en los últimos 40 años permitiendo lograr una estimación de la carga global de IDP y del registro de pacientes no diagnosticados [29]. En nuestra región no existe disponibilidad de datos correspondientes a la prevalencia de IDP, por lo que fue necesario el planteamiento de la identificación de pacientes con sospechas de este grupo de enfermedades.

Dentro de la búsqueda bibliográfica no se hallaron estudios con características similares al nuestro, que incluyeran análisis sobre población con sospecha de IDP, por lo que las determinaciones comparativas se realizan con base a conocimiento de cohortes históricas o estudios retrospectivos que incluyen pacientes con diagnósticos confirmados para IDP.

La secuenciación genética mediante el método de Sanger todavía se considera el estándar de oro para el diagnóstico de mutaciones [30]. Sin embargo, la secuenciación de nueva generación (NGS), adoptada desde 2010, permite la investigación simultánea de muchos más genes y a un costo mucho menor [24]. Dentro de nuestra población, las pruebas de secuenciación han sido solicitadas en 8 individuos, con resultado anormal en el 12,5% de los pacientes de este grupo. El retraso diagnóstico y falta de realización de estudios como secuenciación genómica han dilatado la instauración de tratamiento oportunos. De igual forma, se establece que debe ser necesario basar la solicitud de los laboratorios de acuerdo con la caracterización clínica de los pacientes, además de ser importante descartar la presencia de alguna inmunodeficiencia secundaria y también las causadas por el uso de fármacos o enfermedades renales y gastrointestinales.

Sin embargo, no se logró establecer correlación entre la presencia de manifestaciones sugestivas de IDP dentro de la población confirmada o en estudio, debido al escaso número de pacientes con diagnóstico confirmado con relación a los que continúan en estudio hasta la fecha ($p > 0,05$).

Limitaciones: Dentro del desarrollo del proyecto se logró identificar que no hay estudios que brinden información sobre la identificación de las características epidemiológicas o clínicas de los pacientes remitidos a una consulta por con sospechas de IDP, por lo que el análisis de los hallazgos puede verse limitado al ser comparado con una población que ya posee un diagnóstico. De igual forma el presente estudio está limitado por su naturaleza retrospectiva, que limita obtención de información. Así mismo, el inicio reciente del servicio, métodos diagnósticos limitados, el acceso deficiente a los servicios de salud y diversas situaciones administrativas no han permitido que se lleve a cabo un diagnóstico oportuno de las IDP en los pacientes con sospecha.

CONCLUSIONES

El conocimiento de los síntomas sugerentes de IDP, manifestaciones locales más frecuentes y la prevalencia de enfermedad dentro de nuestra población nos permite hacer sospechas más tempranas que generarán impacto en la calidad de vida de pacientes con alteraciones desregulatorias del sistema inmunológico, de igual forma permitirán ampliación del registro de IDP disminuyendo las consecuencias del diagnóstico que afectan la calidad y expectativa de vida dentro de la población pediátrica. Los marcos nacionales e internacionales existentes deben continuar implementando una imagen clínica, inmunológica y genética correcta de la IDP.

El inicio de un registro de pacientes con sospechas y diagnósticos confirmados de IDP se convierte en un instrumento estratégico para adecuar regionalmente los programas educativos para que médicos de otras especialidades sospechen el diagnóstico de una inmunodeficiencia y deriven al inmunólogo clínico. Dicho registro además, proporcionará datos fundamentales para adaptar el contenido educativo de acuerdo con regiones específicas de nuestra comunidad, siendo de igual forma necesarios para la planificación de la salud pública y la defensa de los pacientes, ya que ayudan a descubrir las necesidades no satisfechas. En conclusión, frente a la mayor implementación y expansión de IDP, los registros en todo el mundo facilitarán potencialmente el avance del conocimiento clínico sobre la inmunodeficiencia primaria y ayudarán a desarrollar nuevos procedimientos de diagnóstico y tratamientos. En Colombia con el propósito de fomentar el registro ya existe en algunas ciudades del país como Bogotá, Cali, Neiva, Bucaramanga, Sincelejo, Manizales la Red Nacional de Nodos de IDP (IDPNet), con lo cual se espera aumentar el número de diagnósticos en el país.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Stuart G. Tangye, Waleed Al-Herz, Aziz Bousfiha, Talal Chatila, Charlotte Cunningham-Rundles, Amos Etzioni, Jose Luis Franco, Steven M. Holland, Christoph Klein, Tomohiro Morio HDO, Eric Oksenhendler, Capucine Picard, Jennifer Puck, Troy R. Torgerson, Jean-Laurent Casanova, Sullivan KE. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40(65).
2. Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, Carneiro-Sampaio M, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: The second report of the LAGID Registry. *J Clin Immunol*. 2007 Jan 27;27(1):101–8.
3. Routes J, Abinun M, Al-Herz W, Bustamante J, Condino-Neto A, De La Morena MT, et al. ICON: the early diagnosis of congenital immunodeficiencies. *J Clin Immunol* [Internet]. 2014 [cited 2022 May 21];34(4):398–424. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24619621/>
4. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40:24–64.
5. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Mar 16];40(1):66–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32048120/>
6. Modell V, Quinn J, Orange J, Notarangelo LD, Modell F. Primary immunodeficiencies worldwide: an updated overview from the Jeffrey Modell Centers Global Network. *Immunol Res* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2020 Jul

18];64(3):736–53. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12026-016-8784-z>

7. Shillitoe B, Bangs C, Guzman D, Gennery AR, Longhurst HJ, Slatter M, et al. The United Kingdom Primary Immune Deficiency (UKPID) registry 2012 to 2017. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022 May 21];192(3):284–91. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cei.13125>
8. Kobrynski L, Powell RW, Bowen S. Prevalence and Morbidity of Primary Immunodeficiency Diseases, United States 2001–2007. *J Clin Immunol* [Internet]. 2014 Nov 5 [cited 2020 Jun 16];34(8):954–61. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10875-014-0102-8>
9. Seymour B, Miles J, Haeney M. Primary antibody deficiency and diagnostic delay [Internet]. Vol. 58, *Journal of Clinical Pathology*. 2005 [cited 2020 Jun 16]. p. 546–7. Available from: <http://jcp.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jcp.2004.016204>
10. Jyothi S, Lissauer S, Welch S, Hackett S. Immune deficiencies in children: An overview. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2013 Oct 1;98(5):186–96.
11. Silvia Patricia Ortiz-Polanco, Diana Mercedes Castañeda-Uvajoa, Martha Rocío Vega DMCS, Carlos Fernando Narváez JAR. Inmunodeficiencia combinada severa (SCID) en Neiva, Colombia. Reporte de caso. *Rev Fac Med*. 2019;67(1):161–4.
12. Lina Rocío Riaño-Cardozo, Natalia Correa-Vargas, Alejandro Gallón-Duque, Julio César Orrego JLF. Reporte epidemiológico de inmunodeficiencias primarias en el Centro Jeffrey Modell de Colombia: 1987-2017 | *Revista Alergia México*. *Rev Alerg Méx* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jun 11];65(Suplemento 1):139–40. Available from: <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/506>
13. Azizi G, Yazdani R. Predominantly Antibody Deficiencies. *Immunol Genet J*.

2018;1:52–80.

14. Modell V, Knaus M, Modell F, Roifman C, Orange J, Notarangelo LD. Global overview of primary immunodeficiencies: a report from Jeffrey Modell Centers worldwide focused on diagnosis, treatment, and discovery. *Immunol Res.* 2014;60(1):132–44.
15. Pedraza Á, Vargas-Rumilla MI, Ramírez-Roa JL. Registro de inmunodeficiencias primarias en niños en un hospital de cuarto nivel. Bogotá, 2010-2016. *Rev Alerg México* [Internet]. 2018 Dec 27 [cited 2022 Apr 19];65(4):341–8. Available from: <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/338>
16. Verma S, Sharma PK, Sivanandan S, Rana N, Saini S, Lodha R, et al. Spectrum of primary immune deficiency at a tertiary care hospital. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2008 Feb [cited 2022 Jul 5];75(2):143–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18334795/>
17. Lashkari HP, Madkaikar M, Dalvi A, Gupta M, Bustamante J, Sharma M, et al. Clinical and Genetic Spectrum of Inborn Errors of Immunity in a Tertiary Care Center in Southern India. *Indian J Pediatr.* 2022 Mar 1;89(3):233–42.
18. Dinur-Schejter Y, Stepensky P. Social determinants of health and primary immunodeficiency. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2022 Jan 1;128(1):12–8.
19. Arslan S, Ucar R, Caliskaner AZ, Reisli I, Guner SN, Sayar EH, et al. How effective are the 6 European Society of Immunodeficiency warning signs for primary immunodeficiency disease? *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2022 May 21];116(2):151-155.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26815708/>
20. Thalhammer J, Kindle G, Nieters A, Rusch S, Seppänen MRJ, Fischer A, et al. Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 May 21];148(5):1332-1341.e5.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33895260/>

21. Lopes JP, Cunningham-Rundles C. The Importance of Primary Immune Deficiency Registries: The United States Immunodeficiency Network Registry. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2020;40(3):385–402. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2020.03.002>
22. Thalhammer J, Kindle G, Nieters A, Rusch S, Seppänen MRJ, Fischer A, et al. Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2021;148(5):1332-1341.e5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.04.015>
23. López-Quintero W, Cleves D, Gomez-Vasco JD, Pérez P, Patiño J, Medina-Valencia D, et al. Skin manifestations in pediatric patients with primary immunodeficiency diseases (PIDs) in a tertiary care hospital in Colombia. *World Allergy Organ J*. 2021 Mar 1;14(3):100527.
24. Grumach AS, Goudouris ES. Inborn Errors of Immunity: how to diagnose them? *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Mar 16];97 Suppl 1:S84–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33400918/>
25. Boyarchuk O, Volokha A, Hariyan T, Kinash M, Volyanska L, Birchenko I, et al. The impact of combining educational program with the improving of infrastructure to diagnose on early detection of primary immunodeficiencies in children. Vol. 67, *Immunologic Research*. 2019. p. 390–7.
26. Waltenburg R, Kobrynski L, Reyes M, Bowen S, Khoury MJ. Primary immunodeficiency diseases: practice among primary care providers and awareness among the general public, United States, 2008. *Genet Med* [Internet]. 2010 Dec [cited 2022 Jun 27];12(12):792–800. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20885331/>
27. Al-Herz W, Zainal ME, Salama M, Al-Ateeqi W, Husain K, Abdul-Rasoul M, et al. Primary immunodeficiency disorders: survey of pediatricians in Kuwait.

J Clin Immunol [Internet]. 2008 Jul [cited 2022 Jun 27];28(4):379–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18351445/>

28. Anderson JT, Cowan J, Condino-Neto A, Levy D, Prusty S. Health-related quality of life in primary immunodeficiencies: Impact of delayed diagnosis and treatment burden. Clin Immunol [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2022 May 21];236. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35063670/>
29. Abolhassani H, Azizi G, Sharifi L, Yazdani R, Mohsenzadegan M, Delavari S, et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. Expert Rev Clin Immunol [Internet]. 2020 Jul 2 [cited 2022 May 21];16(7):717–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32720819/>
30. Lee K, Abraham RS. Next-generation sequencing for inborn errors of immunity. Hum Immunol. 2021 Nov 1;82(11):871–82.

TABLAS

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes con sospecha de IDP

Características sociodemográficas de los pacientes con sospecha de IDP		
VARIABLES	n	%
Edad		
Me		7,02
DE		5,34
Primera Infancia	69	53%
Infancia	31	23,9%
Adolescencia	30	23,1%
Sexo		
Femenino	61	46,92%
Masculino	69	53,08%
Departamento Nacimiento		
Atlántico	1	0,8%
Bolívar	91	70,0%
Cesar	2	1,5%
Córdoba	2	1,5%
No Registra	31	23,9%
Sucre	3	2,3%
País de Nacimiento		
Colombia	101	77,69%
No Registra	25	19,23%
Venezuela	4	3,08%
Estrato		
Uno	82	63,1%
Dos	28	21,54%
Tres	7	5,38%
No Registra	13	10%
Régimen De Salud		
Contributivo	1	0,78%
No Registra	2	1,55%
No Vinculado	1	0,78%
Subsidiado	125	96,9%

Me: media, DE: Desviación estándar

Tabla 2. Antecedentes familiares relacionados con IDP

Antecedentes familiares relacionados con IDP		
Variable	n	%
Familiar Con Diagnostico De Inmunodeficiencias		
No	120	92,3
Si	10	7,7
Familiar Fallecido Por Causas Sospechosas De Inmunodeficiencias		
No	119	91,5
Si	11	8,5
Padres con Algún Grado De Consanguinidad		
No	114	87,7
Si	7	5,4
Si, En Menor Grado	9	6,9

Tabla 3. Sistema afectado relacionado con manifestación clínica inicial

Sistema relacionado con la manifestación clínica inicial	
	n Total (%)
Hematológico/Linfático	42 (32,3%)
Respiratorio Inferior	36 (27,7%)
Respiratorio Superior	15 (11,5%)
Gastrointestinal	16 (12,3%)
Oftalmológico	6 (4,6%)
Osteoarticular	6 (4,6%)
Piel Y Anexos	29 (22,3%)
Sistema Nervioso	5 (3,8%)
Renal	12 (9,2%)
Orl	5 (3,8%)
Bajo Peso Y Talla	1 (0,8%)
Endocrinológico	1 (0,8%)
Inmunológico	4 (3,1%)

Tabla 4. Edad de inicio de los síntomas

Edad de inicio de los síntomas		
Variable	Frecuencia	%
0-1 año	38	29,2
1-5 años	41	31,5
10-15 años	21	16,2
16-20 años	5	3,8
5-10 años	18	13,8
No calculable según los datos en la historia clínica	7	5,4
Total	130	100,0

Tabla 5. Sistema afectado con infecciones sugestivas de IDP

Infecciones sugestivas de inmunodeficiencias	
VARIABLES	SI (n= 63)
	n (%)
Hematológico	12 (19,00%)
Respiratorio Superior	9(14,30%)
Respiratorio Inferior	32 (50,80%)
Orl	4(6,30%)
Gastrointestinal	9(14,30%)
Piel Y Anexos	14(22,20%)
Osteoarticular	8 (12,70%)
Inmunológico	3(4,80%)
Renal	6(9,50%)
Sistema Nervioso	3(4,80%)

Tabla 6. Manifestaciones desregulatorias inmunes sugestivas de IDP. (Presentación única o en asociación)

¿Presenta manifestaciones desregulatorias inmunes sugestivas de inmunodeficiencias?	
Variables	SI (n=54) n (%)
Citopenias Autoinmunes	24 (44,4)
Artralgias	1 (1.9%)
Esplenomegalia	8 (14.8%)
Hepatomegalia	8 (14.8%)
Linfadenopatía	8 (14.8%)
Estomatitis Recurrente	1 (1.9%)
Enfermedad Autoinflamatoria	6 (11.1%)
Vitiligo	1 (1.9%)
Xerosis	2 (3.8%)
Eczema	6 (11.1%)
Otras manifestaciones desregulatorias inmunes	
Alopecia	1 (1.9%)
Proctocolitis	1 (1.9%)
Encefalitis Autoinmune Por Anticuerpo Contra El Receptor NMDA	1 (1.9%)
Enfermedad Articular	1 (1.9%)
Enfermedad Inflamatoria Intestinal	3 (5.6%)
Enfermedad Tiroidea	1 (1.9%)
Hipogammaglobulinemia	1 (1.9%)
MISC	2 (3.7%)

Tabla 7. Manifestaciones alérgicas sugestivas de IDP. (Presentación única o en asociación)

¿Tiene manifestaciones alérgicas sugestivas de inmunodeficiencias?	
Variable	SI n= 34 (26%)
Alergia Alimentaria	3 (8,7%)
Dermatitis atópica	17 (49,3%)
Rinoconjuntivitis atópica	8 (23,2%)
Asma	17 (49,3%)
Angioedema	3 (8,7%)

Tabla 8. Manifestaciones sindrómicas o genéticas sugestivas de IDP. (Presentación única o en asociación)

¿El paciente tiene alguna manifestación sindrómica y/o genética sugestiva de inmunodeficiencia?	
	SI n=18 (13,6%)
Cardiopatía congénita	4 (22.2%)
Dismorfismo facial	5 (27.7%)
Síndrome de Di George	1 (5.5%)
Ectima gangrenoso	1 (5.5%)
Fascie particular	1 (5.5%)
Cabello de implantación baja	1 (5.5%)
Hipoplasia medio facial	1 (5.5%)
Paladar ojival	2 (11.1%)
Orejas de implantación baja	1 (5.5%)

Talla baja	8 (44.4%)
Anormalidades esqueléticas	2 (11.1%)
Peso bajo	1 (5.5%)

Tabla 9. Hallazgos de laboratorios en ausencia de síntomas sugestivos de IDP

¿El paciente fue remitido a inmunología en ausencia de síntomas y solamente por alteraciones en el laboratorio?	
VARIABLES	SI n= 27 (20.8%)
ANEMIA	5 (18,5%)
NEUTROPENIA	13 (48,1%)
LINFOPENIA	4 (14,8%)
<i>OTRO</i>	
Anemia, Trombocitopenia	1 (3,7%)
Biopsia de piel con infiltrado inflamatorio perivascular y estasis eritrocitaria. Inmunohistoquímica con positividad para linfocitos T Con CD3 y Negatividad para CD2, CD4, CD8, CD7 Y CD30.	1 (3,7%)
Hipogammaglobulinemia	1 (3,7%)
Leucocitosis Con Hipereosinofilia	1 (3,7%)
Trombocitosis	1 (3,7%)

Tabla 10. Microorganismos aislados y tratados en pacientes con sospecha de IDP (Presentación única o en asociación)

¿Hay algún microorganismo aislado en el paciente que haya sido tratado?	
	SI n=23 (17,7%)
<i>Candida spp</i>	4 (17,2%)
<i>E. coli:</i>	3 (12,9%)
<i>Enterobacter cloacae:</i>	1 (4,3%)
<i>Klebsiella pneumoniae:</i>	2 (8,6%)
<i>Enterococo:</i>	1 (4,3%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 (8,6%)
<i>Leishmania</i>	1 (4,3%)
<i>Metapneumovirus</i>	1 (4,3%)
<i>Parainfluenza tipo 3</i>	1 (4,3%)
<i>Influenza virus</i>	1 (4,3%)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (8,7%)
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	5 (21,7%)
<i>Sthapylococcus aureus</i>	5 (21,7%)
<i>Streptococco pneumoniar</i>	1 (4,3%)

Tabla 11. Especialidad que remite a Inmunología

Especialidad	Frecuencia	%
Alergología	1	0,78%
Hematología/Oncología	18	13,95%
Infectología	7	5,43%
Medicina General	1	0,78%
Nefrología	1	0,78%
Neumología	7	5,43%
Neurología	1	0,78%
Oftalmología	1	0,78%
Otorrinolaringología	3	2,33%
Pediatría	27	20,93%
Sin Información En La Historia	62	48,06%

Tabla 12. Relación de manifestaciones al momento de la sospecha de IDP con diagnostico final

Variables	IDP CONFIRMADA		Valor-P	IDP EN ESTUDIO		Valor-P
	NO n (%)	SI n (%)		NO n (%)	SI n (%)	
¿Tiene infecciones sugestivas de inmunodeficiencias?						
NO	63 (51,2%)	4 (57.1%)	0.760	6 (37,5%)	61 (53,3%)	0.230
SI	60 (48.8%)	3 (42.9%)		10 (62,5%)	53 (46,5%)	
¿Tiene manifestaciones disregulatorias inmunes sugestivas de inmunodeficiencias?						
NO	71 (57.7%)	5 (71.4%)	0.474	12 (75%)	64 (56.1%)	0.152
SI	52 (42.3%)	2 (28.6%)		4 (25%)	50 (43.9%)	
¿Tiene manifestaciones de malignidad sugestivas de inmunodeficiencias?						
NO	122 (99.2%)	7 (100%)	0.811	16 (100%)	113 (99.1%)	0.707
SI	1 (0.8%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	1 (0.9%)	
¿El paciente tiene alguna manifestación sindrómica y/o genética sugestiva de inmunodeficiencia?						
NO	107 (87%)	5 (71.4%)	0.246	12 (75%)	100 (87.7%)	0.168
SI	16 (13%)	2 (28.6%)		4 (25%)	14 (12.3%)	
¿Tiene manifestaciones alérgicas sugestivas de inmunodeficiencias?						
NO	89 (72.4%)	7 (100%)	0.106	14 (87.5%)	82 (71.9%)	0.184
SI	34 (27.6%)	0 (0.0%)		2 (12.5%)	32 (28.1%)	

Tabla 13. Resultados de estudios de secuenciación

Variable	REALIZADA		NORMAL	
	NO	SI	NO	SI
¿Se solicitó estudio de secuenciación?				
SI	2 (25%)	6 (75%)	3 (37.5%)	5 (67.5%)