

Universidad de Costa Rica  
Sistema de Estudios de Posgrados



Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

Caracterización de las variables epidemiológicas, clínicas e inmunofenotipo de la cohorte de pacientes con inmunodeficiencia primaria predominantemente de anticuerpos en el Hospital San Juan de Dios del año 2020-2024

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la Especialidad en Inmunología Clínica para optar por el grado y título de Especialista en Inmunología Clínica

María Alejandra Arroyo Quirós

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio  
San José Costa  
Rica 2025

## Dedicatoria

A mi abuela Tere, quien creyó en mí cuando corría  
detrás de ella jugando a la doctora  
y plasmó en el pasado este futuro que hoy disfruto.

## Agradecimientos

Dr. Oscar Porras, gracias infinitas por su guía y apoyo en este camino apasionante de la inmunología.

Dr. Alberto Alfaro, parte esencial en la realización de este trabajo y de mi formación como subespecialista, y quien con el tiempo se convirtió en un gran amigo.

Dr. Carlos Varela, por su colaboración en la elaboración de esta brillante estadística.

A mis profesores de Inmunología Clínica, tanto del posgrado de la Universidad de Costa Rica como los excelentes profesionales que me acompañaron durante mi rotación externa, me han dado herramientas que, estoy segura, emplearé en este nuevo porvenir.

A mis compañeros de residencia de Medicina Interna, y de esta nueva subespecialidad, gracias por crecer profesionalmente a mi lado y formar parte de mis amistades más apreciadas.

A mis amigos, que con el pasar de cada año hacen crecer más nuestra familia, donde tan solo ayer éramos adolescentes colegiales.

A mis padres y mis hermanos, piedra angular de mi vida, quienes me enseñaron a no rendirme y mirar siempre hacia adelante. Les debo cada una de mis victorias, por darme la esperanza de la fe en aquello más grande que nosotros y mostrarme a Dios cada día.

A Den, por ser mi *daylight* en medio del caos.

## Carta de aprobación

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Inmunología Clínica del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Inmunología Clínica.

Dr. Oscar Enrique Porras Madrigal  
Coordinador Nacional de Inmunología  
Clínica

---

Dr. Alberto Alfaro Murillo  
Tutor de la Investigación

---

Dra. María Rodríguez Sevilla  
Lectora

---

Dra. Alejandra Arroyo Quirós  
Estudiante

---

**Tabla de contenido**

Carta de aprobación.....	3
Resumen.....	6
Abstract.....	6
Índice de tablas.....	7
Índice de figuras.....	9
Índice de gráficos.....	10
Abreviaturas.....	11
Capítulo I. Introducción.....	1
Pregunta de investigación.....	1
Objetivos.....	2
Objetivo general.....	2
Objetivos específicos.....	2
Capítulo II. Marco teórico.....	4
Historia de los errores innatos de la inmunidad.....	4
Propiedades y generalidades del sistema inmune.....	6
Historia de la inmunología.....	6
Inmunidad innata.....	9
Complemento.....	14
Inmunidad adaptativa.....	16
Función adaptativa humoral.....	18
Respuestas T-dependientes.....	19
Respuestas T-independientes.....	19
Mecanismos efectores de los anticuerpos.....	21
Función adaptativa celular.....	22
Errores innatos de la inmunidad y definiciones clave.....	25
Epidemiología de los errores innatos de la inmunidad.....	28
Clasificación de los errores innatos de la inmunidad.....	28
Herramientas diagnósticas y signos de alarma.....	29
Deficiencias predominantemente de anticuerpos.....	32
Inmunodeficiencia común variable.....	33
Deficiencia de subclases de IgG (IgGSD).....	44
Deficiencia selectiva de IgA (SIgAD).....	47
Deficiencia selectiva de IgM (SIgMD).....	49
Deficiencia específica de anticuerpos polisacáridos (SPAD).....	51
Inmunodeficiencia combinada de instauración tardía (LOCID).....	53
Hipogammaglobulinemias no clasificadas.....	53

Capítulo III. Metodología del estudio .....	56
Diseño de la investigación .....	56
Criterios de inclusión .....	56
Criterios de exclusión .....	57
Viabilidad de la investigación.....	57
Participantes.....	57
Operacionalización de las variables .....	58
Fuentes del estudio .....	62
Sesgos posibles del estudio .....	62
Tamaño de la muestra.....	62
Métodos estadísticos.....	63
Consideraciones éticas del estudio .....	63
Principio de autonomía .....	63
Principio de justicia .....	64
Principio de beneficencia .....	64
Principio de no maleficencia.....	64
Capítulo IV. Resultados.....	66
Perfil sociodemográfico .....	67
Fenotipo clínico .....	69
Capítulo V. Discusión.....	95
Características sociodemográficas .....	95
Fenotipo infeccioso.....	97
Fenotipo desregulatorio.....	100
Fenotipo neoplásico .....	101
Hallazgos bioquímicos e inmunofenotipo.....	102
Tratamiento .....	106
Limitaciones del estudio.....	108
Conclusiones .....	109
Referencias .....	113

## Resumen

Los errores innatos de la inmunidad (EII), anteriormente conocidos como inmunodeficiencias primarias (IDP), han sido identificadas por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la categoría de enfermedades raras; esto por su poca prevalencia y alta mortalidad (1). Se estima que las formas severas de las IDP afectan al menos a 1:8500 personas; sin embargo, aquellos fenotipos leves podrían alcanzar un 1 % de la población total, generando la principal conflictiva de las IDP, el subregistro (2). Es por ello que esta investigación parte como un escenario vital en Costa Rica, donde no existe una base de datos establecida respecto a la deficiencia predominantemente de anticuerpos (DPA), y es conocido a nivel mundial que esta inmunodeficiencia representa la IDP más diagnosticada (3). La finalidad de esta investigación es describir los pacientes con dicha patología en el Hospital San Juan de Dios y permitir a los profesionales en salud tener una pericia respecto a posibles nuevos diagnósticos, evitando así el aumento de la mortalidad y la morbilidad que genera un retraso en el tratamiento dirigido de estas IDP (4). Dentro de los alcances de esta investigación se encuentra la descripción de variables epidemiológicas, clínicas y bioquímicas del comportamiento de los pacientes con dicha inmunodeficiencia, así como establecer un manejo personalizado considerando alteraciones intrínsecas a la población costarricense.

## Abstract

Inborn errors of immunity (IBD), previously known as primary immunodeficiencies (PID), have been identified by the World Health Organization (WHO) in the category of rare diseases, due to their low prevalence and high mortality(1). It is estimated that severe forms of PID affect at least 1:8500 people, however, mild phenotypes could reach 1% of the total population, generating the main conflict of PID, underreporting(2) That is why this research starts as a vital scenario in Costa Rica where regarding predominantly antibody deficiency (PAD) there is no established database, and it is known worldwide that this immunodeficiency represents the most diagnosed PID(3). The purpose of this research is to describe patients with this pathology at the San Juan de Dios Hospital and allow health professionals to have expertise regarding possible new diagnoses, thus avoiding the increase in mortality and morbidity that generates a delay in the targeted treatment of these PIDs(4)Within the scope of this research is the description of epidemiological, clinical and biochemical variables of the behavior of patients with this immunodeficiency, and to establish personalized management considering intrinsic alterations in the Costa Rican population.

## Índice de tablas

Tabla 1. Diferencias presentes en la inmunidad innata y adaptativa. Tomado de (5). .....	17
Tabla 2. Características de la respuesta germinal y la extrafolicular. Tomado de (5). .....	20
Tabla 3. Funciones y características físicas y bioquímicas de las inmunoglobulinas. Tomado de (5). .....	22
Tabla 4. Funciones y características de los linfocitos T efectores. Tomada de (5). .....	25
Tabla 5. Causas de inmunodeficiencia secundaria. Tomada de (5). .....	32
Tabla 6. Representación fenotípica y clasificación de las deficiencias predominantemente de anticuerpos. Tomado de (6). .....	35
Tabla 7. Resumen de las mutaciones causales de agammaglobulinemia. Tomado de (7). .....	41
Tabla 8. Anormalidades cromosómicas con hallazgo de deficiencia selectiva de IgM. Tomado de (8). .....	50
Tabla 9. Abordaje para el diagnóstico de deficiencia selectiva de polisacáridos. Tomado de (9). ..	52
Tabla 10. Variables analizadas en el presente estudio. ....	61
Tabla 11. Elaboración de objetivos y definición de variables. ....	62
Tabla 12. Distribución de frecuencias de los errores innatos de la inmunidad predominantemente de anticuerpos en el Hospital San Juan de Dios del año 2020 al 2024. ....	67
Tabla 13. Descripción de las variables sociodemográficas de los 82 pacientes con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024. ....	68
Tabla 14. Frecuencias de las variables de fenotipo clínico de los 82 pacientes diagnosticados con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024. ....	70
Tabla 15. Frecuencias de las variables de fenotipo clínico acorde al sexo de los 82 pacientes diagnosticados con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024. ....	71
Tabla 16. Causa de muerte presentadas en la cohorte de 82 pacientes con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024. ....	71
Tabla 17. Frecuencias en el año de inicio de síntomas y el año de diagnóstico de los 82 pacientes diagnosticados con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024. ....	72
Tabla 18. Frecuencias del síntoma inicial en los 82 pacientes con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024. ....	73
Tabla 19. Frecuencias del síntoma inicial acorde al error innato de la inmunidad, principalmente humoral, en los 82 pacientes atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024. ....	73
Tabla 20. Frecuencias de las variables de fenotipo clínico acorde al error innato de la inmunidad	

principalmente humoral, en los pacientes atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024. ....	74
Tabla 21. Frecuencias de las variables de fenotipo clínico acorde al error innato de la inmunidad, principalmente humoral, en los 82 pacientes atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024. ....	75
Tabla 22. Frecuencia de los sitios anatómicos con infección acorde al sexo en los pacientes diagnosticados con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024. ....	76
Tabla 23. Frecuencias de los sitios anatómicos con infección acorde al error innato de la inmunidad, principalmente humoral, en los pacientes atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024. ....	77
Tabla 24. Neoplasias secundarias presentadas en la cohorte de 82 pacientes, con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024. ....	80
Tabla 25. Frecuencia en el estado de inmunoglobulinas séricas (IgG, IgM e IgA), presentadas en la cohorte de 82 pacientes con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024. ....	81
Tabla 26. Frecuencia en el estado de inmunoglobulinas séricas (IgG, IgM e IgA), acorde al sexo, en la cohorte de 82 pacientes con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024. ....	81
Tabla 27. Concentración de subclases de IgG, presentadas en los pacientes con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024. ....	82
Tabla 28. Frecuencia en el estado de inmunoglobulinas séricas (IgG, IgM e IgA), acorde al error innato de la inmunidad humoral, en la cohorte de 82 pacientes atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024. ....	83
Tabla 29. Frecuencia en el estado de respuesta vacunal e isoaglutininas, presentadas en la cohorte de pacientes con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024. ....	83
Tabla 30. Frecuencia en el estado de respuesta vacunal e isoaglutininas acorde al sexo, presentadas en la cohorte de pacientes con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024. ....	84
Tabla 31. Frecuencia en el estado de respuesta vacunal acorde al sexo, acorde al error innato de la inmunidad humoral, en la cohorte de pacientes atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024. ....	85
Tabla 32. Estadística descriptiva de valores de poblaciones celulares en la cohorte de pacientes atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024. ....	86
Tabla 33. Estadística descriptiva de valores de poblaciones celulares, según sexo, en la cohorte de pacientes atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024. ....	88
Tabla 34. Conteos celulares de las subpoblaciones linfocitarias, según el error innato de la	

inmunidad humoral, en la cohorte de pacientes atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024.....	89
Tabla 35. Frecuencias en la administración de terapia, presentadas en la cohorte de pacientes, con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024. ....	92
Tabla 36. Frecuencias en la administración de terapia acorde al sexo, presentadas en la cohorte de pacientes, con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024. ....	92
Tabla 37. Clasificación de fármacos relacionados al sistema inmune. Tomado de (277). ....	108

### Índice de figuras

Figura 1. Mecanismos de la inmunidad innata y adaptativa. Tomado de (5). ....	9
Figura 2. Localización de los receptores de reconocimiento de patrones. Tomado de (5). ....	11
Figura 3. Barrera física de la inmunidad innata formada por el epitelio. Modificado de (5). ....	14
Figura 4. Vías de activación de la cascada del complemento. Modificado de (5). ....	16
Figura 5. Proceso de maduración del linfocito, medula ósea para el linfocito B y timo para el linfocito T. Tomado de (5). ....	18
Figura 6. Representación espacial de las inmunoglobulinas de membrana y su forma secretada. Tomado de (5). ....	20
Figura 7. Proceso de la presentación de antígeno por medio de la célula dendrítica. Tomado de (5). ....	23
Figura 8. Características de la cohorte analizada con diagnóstico molecular en común variable. Tomado de (10). ....	36
Figura 9. Probabilidad estadística según escala de puntos del score MO-CVID. Tomado de (10). ....	37
Figura 10. Fenotipo clínico de la COVID y posibles tratamientos. Tomado de (11). ....	40
Figura 11. Formas estructurales de la inmunoglobulina A. Tomado de (12). ....	47
Figura 12. Distribución de frecuencias de los errores innatos de la inmunidad predominantemente de anticuerpos en el Hospital San Juan de Dios, del año 2020 al 2024. ...	66
Figura 13. Distribución de las frecuencias de edad por sexo de los pacientes con errores innatos de la inmunidad, predominantemente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante los años 2020-2024. ....	69
Figura 14. Media del tiempo al diagnóstico de los pacientes con errores innatos de la inmunidad, predominantemente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante los años 2020-2024. ....	72
Figura 15. Frecuencia de sitios anatómicos con proceso infeccioso en los 82 pacientes con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024. ....	78
Figura 16. Frecuencia en la obtención de aislamiento y/o identificación de microorganismos en los 82 pacientes con errores innatos de la inmunidad principalmente humoral, atendidos en el	

Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024. ....	79
Figura 17. Frecuencia de las complicaciones de desregulación inmune en los 82 pacientes con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024. ....	80
Figura 18. Concentración sérica de subclases de IgG presentadas en los pacientes con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024. ....	82
Figura 19. Conteo de linfocitos totales, linfocitos T y linfocitos B en pacientes con errores innatos de la inmunidad humoral atendidos en el HSJD entre 2020 y 2024, distribuidos según su diagnóstico: A) deficiencia de subclases de IgG, B) deficiencia de subclases de IgG asociada a SPAD, C) deficiencia selectiva de IgA, D) inmunodeficiencia común variable (CVID) y E) SPAD. ....	88
Figura 20. Conteo de linfocitos T CD4+ y CD8+, con sus respectivas subpoblaciones, en pacientes con errores innatos de la inmunidad humoral atendidos en el HSJD entre 2020 y 2024, distribuidos según su diagnóstico: A) deficiencia de subclases de IgG, B) deficiencia de subclases de IgG asociada a SPAD, C) deficiencia selectiva de IgA, D) inmunodeficiencia común variable (CVID) y E) SPAD. ....	90
Figura 21. Conteo de poblaciones linfocitarias en pacientes con errores innatos de la inmunidad humoral atendidos en el HSJD entre 2020 y 2024, distribuidos según su diagnóstico: A) deficiencia de subclases de IgG, B) deficiencia de subclases de IgG asociada a SPAD, C) deficiencia selectiva de IgA, D) inmunodeficiencia común variable (CVID) y E) SPAD. ....	91
Figura 22. Conteo de poblaciones linfocitarias de estirpe B en pacientes con errores innatos de la inmunidad humoral atendidos en el HSJD entre 2020 y 2024, distribuidos según su diagnóstico: A) deficiencia de subclases de IgG, B) deficiencia de subclases de IgG asociada a SPAD, C) deficiencia selectiva de IgA, D) inmunodeficiencia común variable (CVID) y E) SPAD. ....	91
Figura 23. Distribución del uso de terapias antimicrobianas en pacientes con inmunodeficiencias humorales atendidos en el Hospital San Juan de Dios (2020-2024). ....	93
Figura 24. Distribución del uso de terapias inmunomoduladoras en pacientes con inmunodeficiencias humorales atendidos en el Hospital San Juan de Dios (2020-2024). ....	93
Figura 25. Distribución de consanguinidad a nivel internacional. Modificado de (13). ....	97

## Índice de gráficos

Gráfico 1. Distribución del sitio anatómico y agente infeccioso en los pacientes con XLA. Tomado de (14). ....	43
Gráfico 2. Distribución de frecuencia de las inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos. Tomado de (15). ....	45

**Abreviaturas**

ADN: Ácido desoxirribonucleico  
APDS: Síndrome de activación de PIK3δ  
AR: Artritis reumatoide  
ARM: Ácido ribonucleico  
BTK: Tirosin cinasa de Bruton  
CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social  
CD: Clúster de diferenciación  
CGD: Enfermedad granulomatosa crónica  
CLR: Receptores de lectina C  
CMH: Complejo mayor de histocompatibilidad  
CPA: Célula presentadora de antígeno  
DAMP: Patrones moleculares asociados al daño  
SPAD: Deficiencia selectiva de polisacáridos  
DPA: Deficiencia predominantemente de anticuerpos  
EGC: Enfermedad granulomatosa crónica  
EII: Errores innatos de la inmunidad  
HLA: Antígeno leucocitario humano  
FISH: Hibridación de fluorescencia in situ  
IDCG: Inmunodeficiencia combinada grave  
IDP: Inmunodeficiencia primaria  
IFN-γ: Interferón Gamma  
IgA: Inmunoglobulina A  
IgE: Inmunoglobulina E  
IgG: Inmunoglobulina G  
IgM: Inmunoglobulina M  
IG-RT: Terapia sustitutiva de inmunoglobulina endovenosa  
iNOS: Sintasa inducible de óxido nítrico  
IL: Interleucina  
ILC: Células linfoides innatas  
IUIS: Unión Internacional de Sociedades de Inmunología  
LES: Lupus eritematoso sistémico  
LT: Linfocito T  
LB: Linfocito B  
NK: Natural Killer  
NKT: Natural Killer T  
NKTi: Natural Killer T invariantes  
NLR: Receptores tipo NOD  
OMS: Organización Mundial de la Salud  
PAMP: Patrones moleculares asociados a patógenos

RIG: Gen inducible por ácido retinoico

SCID: Inmunodeficiencia combinada grave

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man

TACI: Activador transmembrana e interactor CALM

TNF- $\alpha$ : Factor necrosis tumoral alfa

TLR: Toll-like receptor

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

WES: Secuencia de exoma completa

WGS: Secuencia de genoma completa

XLA: Agammaglobulinemia ligada al X

# Capítulo I

## Capítulo I. Introducción

Los errores innatos de la inmunidad (EII) forman parte de un conjunto de enfermedades de origen genético que engloban 555 tipos, con 17 fenocopias y mutaciones en 504 genes diferentes (6). La expresión de estas enfermedades es altamente heterogénea, por lo que conlleva un aumento de infecciones, autoinmunidad, autoinflamación, así como alergias de difícil manejo, falla medular y riesgo aumentado de malignidad (16). La presentación de estas enfermedades suele darse en la infancia temprana; sin embargo, algunas cursan con su primera expresión clínica en la adultez (5). Este conjunto de enfermedades, inicialmente pensadas como monogénicas y de linaje germinal, ha generado un crecimiento exponencial en los últimos años, donde la genética de Mendel ha sido contrarrestada con la biología molecular aplicada (17).

Mantener una constante redefinición de los fenotipos en los EII ha constituido un pilar fundamental en el campo de la Inmunología Clínica, motivo por el cual se realiza de forma bianual una clasificación internacional llevada a cabo por expertos de diferentes sociedades de inmunología (6). Un ejemplo de ello es la deficiencia del activador transmembrana e interactor CALM (TACI), en la que la alta cantidad de polimorfismos genera tanto portadores sanos como casos con fenotipos de hipogammaglobulinemia, linfoproliferación y trombocitopenia autoinmune (18). Dentro de esta variabilidad de expresión surge la inmunodeficiencia predominantemente de anticuerpos, la cual es la más reportada por las Sociedades Internacionales Unidas de Inmunología (IUIS), motivo por el cual se decide presentarla como la fuente principal de estudio de este trabajo de revisión y estadística (19).

### **Pregunta de investigación**

¿Cuál es el perfil clínico, epidemiológico y bioquímico de los pacientes con inmunodeficiencia predominantemente de anticuerpos en el Hospital San Juan de Dios en el periodo comprendido entre 2020 y 2024?

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

- Caracterizar, desde el perfil epidemiológico, clínico e inmunofenotipo, a la cohorte de pacientes con inmunodeficiencia predominantemente de anticuerpos del Hospital San Juan de Dios de 2020 a 2024.

### **Objetivos específicos**

- Describir las variables sociodemográficas de la cohorte de pacientes del Hospital San Juan de Dios con deficiencia predominantemente de anticuerpos de 2020 a 2024.
- Definir el fenotipo clínico de los pacientes con deficiencia predominantemente de anticuerpos del Hospital San Juan de Dios de 2020 a 2024.
- Establecer el inmunofenotipo completo de los pacientes con deficiencia predominantemente de anticuerpos del Hospital San Juan de Dios de 2020 a 2024.
- Determinar el tratamiento establecido en los pacientes con deficiencia predominantemente de anticuerpos de 2020 a 2024.

# Capítulo II

## Capítulo II. Marco teórico

### Historia de los errores innatos de la inmunidad

La exploración de los caminos de señalización del sistema inmune ha generado un aumento en el conocimiento del modo en que las células controlan su propia reacción, así como de la manera en que se encargan de generar acciones en sitios distantes del fenómeno principal (20). La inmunología pediátrica ha sido un pilar fundamental para el desarrollo de la nueva era de la inmunología, ya que surgió como una especialidad organizada en la década de los años cincuenta, y es a partir de allí donde arranca la búsqueda del cuidado de los pacientes con inmunodeficiencias primarias (21).

Es en 1952 donde es posible trazar el nacimiento del estudio de las inmunodeficiencias, con el descubrimiento realizado por Ogden Bruton en el Hospital Walter Reed Army, Washington, DC. (22, 23). El pediatra inmunólogo realizó la descripción de caso de un paciente de 8 años de edad que presentaba infecciones recurrentes de predominio por neumococo, con la llamativa característica de la presencia de agammaglobulinemia (24). Sin embargo, fue hasta 1993 cuando se sentó la base genética de la agammaglobulinemia, cuando dos laboratorios clonaron de manera independiente el gen de la tirosin quinasa (25, 26). Previo a este descubrimiento, se logró delimitar la región del cromosoma X (Xq22), relacionada con la agammaglobulinemia ligada al X (XLA), lo que permitió diseñar una estrategia de clonas afectadas de forma efectiva (27). Dado su papel en la profundización de esta inmunodeficiencia, la tirosina quinasa fue nombrada en honor a Bruton (21). Estos avances convirtieron a la XLA en la primera inmunodeficiencia primaria asociada a mutaciones en una tirosina quinasa (28).

Varios años antes, en 1922, en Múnich se documentaron descripciones de casos de neutropenia congénita grave, así como de candidiasis mucocutánea por parte de Thorpe y Handley en Filadelfia (21, 29). Incluso con base en el trabajo sobre el complemento de Ramon C. Downing, en 1919 se iniciaron estudios experimentales en cobayas con deficiencias del complemento, en los cuales estas presentaban la mitad del índice fagocítico en comparación con los controles sanos (30).

En la década de los años 1950, en Minnesota se obtuvo el registro de tres casos con defectos posibles de la fagocitosis, lo que iniciaría el debut de la enfermedad granulomatosa crónica (31). La incapacidad de las moléculas reactivas de oxígeno para

generar actividad microbicida sería el punto clave causal de las infecciones bacterianas y fúngicas recurrentes, donde se observaría el granuloma como el producto de la incapacidad de eliminar los microorganismos en estos pacientes (32). También en 1950, Glanzmann y Riniker identificaron dos lactantes emparentados con un cuadro clínico definido por linfopenia, candidiasis y alta mortalidad (21,33). Posteriormente, en 1958, en Zúrich se informó de cuatro casos similares caracterizados por la ausencia de la cadena  $\gamma$ -globulina y relacionados con los descritos por Glanzmann, lo que reforzó la teoría de la existencia de un mecanismo hereditario causal desconocido hasta esa fecha (34).

Fue en 1975, en la primera reunión del comité de la OMS sobre IDP, que se hizo evidente que la llamada agammaglobulinemia de tipo suizo era una inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), y que el síndrome de dicha inmunodeficiencia incluía un conjunto heterogéneo de combinaciones clínicas y variantes génicas con diversos tipos de herencia (35, 36).

En conjunto, la XLA y la SCID representan las enfermedades clásicas de los defectos provocados en el compartimento humoral y celular, respectivamente, del sistema inmune, y la defensa crítica contra microorganismos. Es así como iniciaría el camino para descubrir las células involucradas en el sistema inmune (37).

Con el avance de las descripciones de las inmunodeficiencias, en 1968 se propone una clasificación de las inmunodeficiencias primarias, la cual no incluyó los defectos relacionados con neutropenia descubiertos por Kostmann, pues dicha condición era intrínseca de la Hematología (38, 39). Posteriormente a las primeras descripciones de las diferentes IDP, se conformaron grupos de trabajo orientados a terapias dirigidas. Boston y Minnesota se consolidaron como sitios pioneros en el reemplazo de gammaglobulina para las deficiencias predominantemente de anticuerpos, así como en el trasplante de células madre hematopoyéticas para la SCID (40).

Como era de esperarse, fue el desarrollo genético el que llevó el diagnóstico de las IDP a otro nivel, al permitir la exploración molecular de estas patologías (41). Tras el descubrimiento de la doble hélice de ADN en 1953 (42), se introdujeron técnicas como la citogenética y la hibridación de fluorescencia *in situ* (FISH), que permitían dar un diagnóstico clínico genético al observar directamente anomalías de los cromosomas o reordenamiento de estos (43, 44). Sin embargo, fue Frederick Sanger, a finales de 1970, quien secuenciaría de forma manual el genoma de un bacteriófago, acontecimiento que le

significó el premio Nobel para él y su equipo de trabajo (45). La utilización de geles de poliacrilamida sería el punto clave del avance en formas de separación de los productos de síntesis de la ADN polimerasa, estableciendo lo que se convertiría en la técnica estándar para los siguientes treinta años (46). Es con el proyecto del genoma humano, en 2005, que se establece una de las principales herramientas para la detección de causas monogénicas de IDP, y con ello las terapias génicas dirigidas a correcciones de defectos puntuales (47, 48).

El campo actual de la Inmunología Clínica es producto del legado de estos grandes avances en la ciencia, fundamentados, sin embargo, en pacientes cuyo desenlace fue fatal (41). El diagnóstico temprano, así como la suplementación con gammaglobulina y la profilaxis antibiótica, han permitido la disminución del daño a órgano blanco (49). Hoy en día, el empleo de la biología molecular es rutinario, en forma de secuenciación de genoma completo, así como de paneles genéticos específicos que permiten la rápida identificación de defectos monogénicos subyacentes en los EII (50).

## **Propiedades y generalidades del sistema inmune**

### ***Historia de la inmunología***

La función estándar del sistema inmune es la defensa contra los microbios; no obstante, sustancias exógenas, así como productos de células propias tumorales o dañadas son responsables de la estimulación del sistema inmune (5). Existe abundante evidencia de que las relaciones con el ambiente son importantes para determinar la función del sistema inmune, por lo que, a mayor presión evolutiva, se observa un aumento en las tasas de progreso del sistema inmune (51). Las enfermedades emergentes infecciosas surgen como posibles escenarios de extinción, y es ahí donde el sistema inmune exalta su importancia, a pesar de no ser un órgano tangible como el corazón o el hígado (52). El entendimiento de cómo y cuándo se moldean las relaciones entre el sistema inmune y la microbiota forma parte de la etiología de múltiples patologías, no solamente las IDP (53).

El momento exacto en que la humanidad reconoció que la exposición previa a un agente generaba protección es desconocido. Los egipcios y babilonios, a pesar de poseer conocimiento avanzado de la medicina, no prestaron atención a este fenómeno (54), por lo que no resulta sorprendente que la primera mención de la posible memoria inmunológica sea la relatada por Tucídides en el año 430 A.C (55). El autor describe en su libro *La Guerra*

del Peloponeso los horrores de la plaga que azotaba Atenas y con ello las primeras doctrinas de la medicina moderna (56).

El término 'inmunidad' proviene del latín *immunitas*, que corresponde a la expresión utilizada por los senadores romanos para referirse a la condición diplomática de protección que recibían mientras ejercían su cargo político (5). La Inmunología Clínica es la subespecialidad encargada del estudio de los procesos fisiológicos específicos, por ejemplo la inflamación, en la defensa contra patógenos, recuperación de heridas y el mantenimiento de una buena salud (57). De este modo, el sistema inmune es una red compleja y dinámica que ejecuta diferentes funciones, generando la participación activa de las células inmunitarias en cada aspecto del desarrollo, así como en procesos como la coordinación y la homeostasis (58).

La inmunología moderna emerge desde finales del siglo diecinueve y a principios del siglo veinte, con los mayores fundadores de la ciencia —Louis Pasteur, Robert Koch y Paul Ehrlich, entre otros (59)—. Sin embargo, resulta imposible desligar la vacunología y la inmunología moderna de quien sería conocido como el padre de la vacunación, Edward Jenner (60), quien en 1796 procedió a la inserción, mediante dos incisiones superficiales, de la sustancia extraída de la llaga de una lechera conocida como Sarah Nelmes a un joven sano de 8 años (61). Durante los días siguientes, el joven experimenta frío, pérdida de apetito y un ligero dolor de cabeza, y el 1 de julio fue inoculado con la sustancia proveniente de una pústula por viruela (62). Al no desarrollar síntomas, fue reinoculado un par de meses después sin experimentar algún signo de enfermedad, sienta este el principio de la vacunología moderna (63).

Por otra parte, la investigación de Emil Metchnikoff (1845–1910), microbiólogo ruso, demostró que ciertas células de la sangre eran capaces de digerir partículas bacterianas, de forma análoga a sus contrapartes invertebradas. Este hallazgo le valió el Premio Nobel de Medicina en 1908, junto con Paul Ehrlich, al describir lo que hoy conocemos como el sistema inmune innato (64). Respecto a la inmunidad humoral, su desarrollo inició con Emil von Behring y Shibasaburo Kitasato, expertos que demostraron que era posible traspasar la toxina de difteria a caballos y de ese animal obtener un suero antitoxina, el cual, al ser inyectado en otro animal, lo protegía de la infección (65).

Bajo esta visión de las toxinas diftéricas, Ehrlich propuso la teoría de células productoras de anticuerpos, las cuales, según sus notas, presentaban receptores

específicos para cada sustancia determinada (66); cuando un antígeno interaccionaba con el receptor, la célula sería activada y reaccionaría produciendo más receptores y anticuerpos para la neutralización de la toxina (67). Posteriormente, Heildelberger y Elvin Kabat demostraron la química de las reacciones antígeno anticuerpo, la presencia de las globulinas gamma y la heterogeneidad de los sitios fijadores de antígenos en el anticuerpo (68, 69).

Luego de la determinación de la especificidad de cada anticuerpo, Landsteiner demostró que es una región específica la que produce el anticuerpo, a la cual llamó “grupo determinante”, y que estaba formada por un péptido corto conocido actualmente como “epítipo” (70). En la década de los años cincuenta, inició el auge de las inmunodeficiencias primarias y surgió la inmunología pediátrica como subespecialidad, con el posterior crecimiento relacionado a los estudios de biología molecular (21). Para la Inmunología Clínica, se ha abierto una nueva era genómica, con un mayor entendimiento de procesos como la autoinmunidad, el cáncer y las enfermedades neurodegenerativas (71).

En la actualidad, los investigadores pueden utilizar herramientas como la secuenciación de ARN y ADN, así como la epigenética para realizar una caracterización profunda de las poblaciones celulares (72). Estas estrategias han llevado al desarrollo de terapias nuevas para condiciones como la artritis reumatoide y la colitis inflamatoria (73).

Es a partir del conocimiento molecular actual que se ha logrado subdividir el sistema inmune en dos ramas para su estudio y comprensión, la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa.

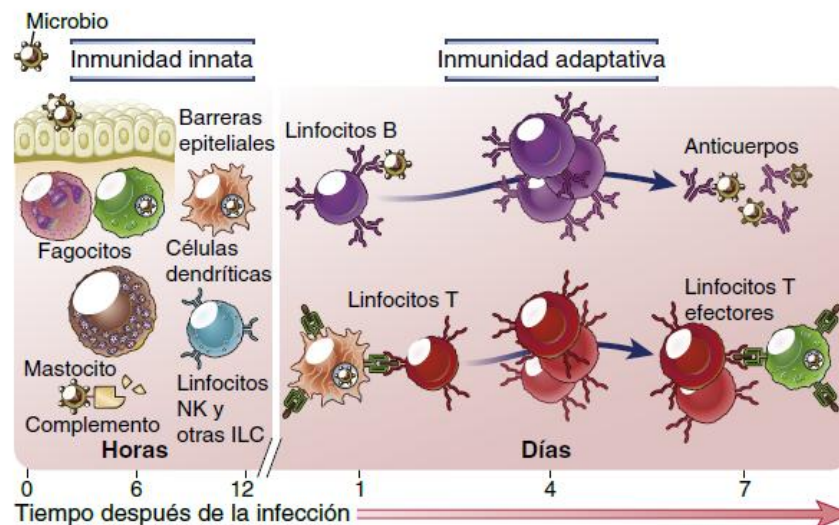


Figura 1. Mecanismos de la inmunidad innata y adaptativa. Tomado de (5).

### ***Inmunidad innata***

La inmunidad innata corresponde a la primera línea de defensa del sistema inmune, y, por lo tanto, es la evolutivamente más primitiva (5). El sistema inmune de los artrópodos recuerda a la maduración y función de la línea mieloide de los mamíferos (74) y desde ese momento ha progresado para proteger contra la variedad de agentes a nivel externo como las bacterias, hongos, virus y parásitos (75). La finalidad de la respuesta inmune innata es prevenir la infección, eliminar patógenos invasores y estimular la respuesta inmune adaptativa (76).

### **Componentes del sistema inmune innato.**

Dentro del sistema inmune innato se incluyen las barreras físicas y anatómicas, así como células efectoras, péptidos antimicrobiales, mediadores solubles y receptores celulares (76). Las barreras físicas y anatómicas forman la primera línea de defensa, en las que se incluye la piel intacta, el aclaramiento mucociliar, el pH estomacal bajo, las lisozimas bacteriolíticas en lágrimas, salivas y otras secreciones (77).

También llamado inmunidad natural, consiste en mecanismos de defensa que responden esencialmente de la misma manera a infecciones repetidas, con relativa ausencia de memoria ante patógenos infecciosos, a diferencia de la respuesta inmune adaptativa (78). Sin embargo, existe evidencia de que algunas células fagocíticas tipo macrófago o las células NK podrían presentar una mejor respuesta en encuentros recurrentes (79). La piel funciona no solo como una barrera física, los queratinocitos se

encargan de secretar citoquinas y péptidos antimicrobianos para precipitar la cascada de la inflamación (80). A nivel de mucosa digestiva y respiratoria, se impide, por medio de la secreción de moco, la entrada de microorganismos (76). Durante la producción de interleucina 1 y factor de necrosis tumoral alfa, se aumenta la secreción de defensinas que actúan como antimicrobiano bioquímico (81, 82).

Los receptores de la inmunidad innata se caracterizan por una respuesta rápida y sin necesidad de preexposición al antígeno (5). Dichos receptores reciben el nombre de receptores de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y patrones moleculares asociados a daño (DAMP) y se ubican en membrana plasmática, citosol y núcleo (83). Las moléculas que reconocen suelen ser esenciales y comunes a diferentes microorganismos patógenos; su principal característica es que no se encuentren en abundante cantidad en células del hospedador, como por ejemplo el ARN bicatenario, secuencias de ADN CpG no metiladas y el lipopolisacárido (LPS) (84). Estos receptores, contrario a los receptores de la célula B y T, que presentan un repertorio masivo y específico de antígenos, permiten únicamente una respuesta limitada a dichos patrones (5). Algunas familias de receptores de la inmunidad innata son: tipo Toll-like (TLR), receptores de lectina C (CLR), tipo NOD *like* (NLR), inducibles por el gen I del ácido retinoico (RIG-I), entre otros (85). Estos receptores llevan a la formación de complejos multiproteicos llamados inflamomas, los cuales liberan de forma patológica IL-1 $\beta$  e IL-18, y representan la fisiopatología de los errores innatos de la inmunidad de la categoría de autoinflamatorias (86).

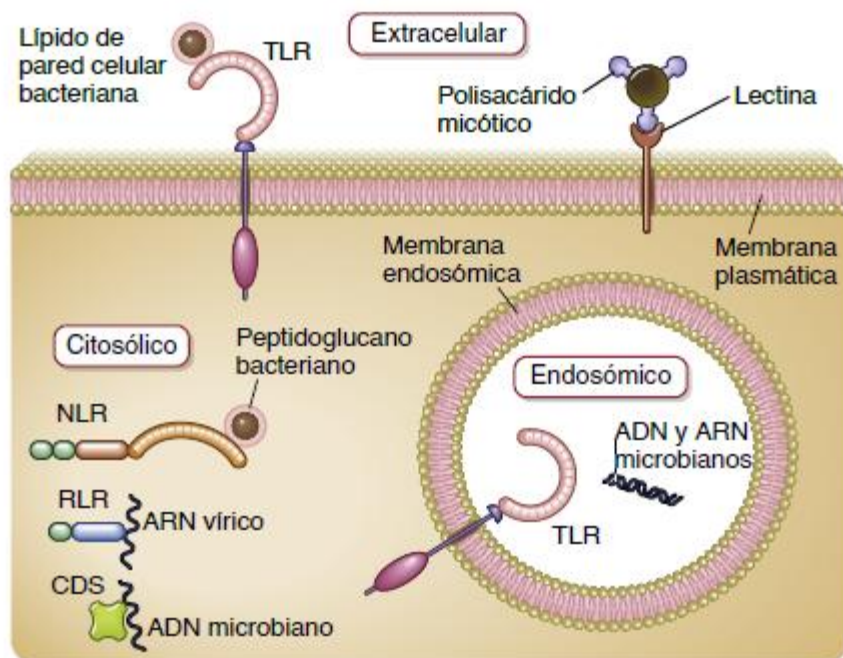


Figura 2. Localización de los receptores de reconocimiento de patrones. Tomado de (5).

Las células hematopoyéticas de este sistema inmune involucran macrófagos, células dendríticas, mastocitos, neutrófilos, eosinófilos, células NK, y NKT (77). Las células linfoides innatas agrupan las células NK, las inductoras T y las linfoides innatas tipo helper, las cuales presentan un perfil de secreción de citoquinas similar a su contraparte colaboradora T: IFN- $\gamma$ , IL-5 y IL-13 y los tipos 3 secretan IL-17 e IL-22, respectivamente (87).

Los fagocitos son las células que se encargan de ingerir y destruir microbios, dentro de las que es posible enunciar los neutrófilos y macrófagos. Los neutrófilos representan la principal célula en reacciones inflamatorias; en ellos, el citoplasma contiene dos tipos de gránulos llenos de enzimas tales como lisozima, colagenasa y elastasa (5). Contrario a los neutrófilos, los macrófagos poseen una vida media larga y su mecanismo de fagocitosis permite aclaramiento de células muertas y detritos (88), los cuales poseen un papel central en el mantenimiento de la integridad del tejido y presentación antigénica (89).

Originalmente descubiertas en 1973 por Ralph Steinman y Zanvil Chon, las células dendríticas han sido conocidas como las células presentadoras de antígeno (CPA) por excelencia (5, 90). Esta condición radica en su capacidad para estimular células T vírgenes y realizar presentación cruzada (91). Las células dendríticas se encuentran

fundamentalmente en órganos linfoides, así como en medula ósea y timo (92), y pueden subdividirse según sus marcadores de superficie en dos subtipos: convencionales o no convencionales (93). La forma más abundante es la primera, cuyos marcadores de superficie pueden ser CD8 $\alpha$ + y CD103+ o CD11b, y participan principalmente de la presentación antigénica por complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (CMH) (94). Respecto a la célula dendrítica no convencional, su función radica en una importante actividad antiviral por producción de IFN- $\gamma$  y promoción de la inflamación al secretar de forma copiosa TNF- $\alpha$  y sintasa inducible de óxido nítrico (iNOS) (93, 95).

Dentro de la clasificación de células fagocíticas, se tienen los eosinófilos, de vital importancia en los mecanismos de inmunidad relacionados con las alergias y parásitos, los cuales son mediados por la vía T helper 2 (T<sub>H</sub>2) (5). La línea mieloide de las células madre hematopoyéticas constituye el material inicial del que derivan los precursores de eosinófilos, basófilos y monocitos (96). Por supuesto, el compromiso hacia el linaje de eosinófilo depende de factores de transcripción como el GATA-1 y de citoquinas que se encargan de orquestar el desarrollo, diferenciación y maduración del eosinófilo (97). Entre estas, resultan particularmente relevantes la interleucina 3 (IL-3), la interleucina 5 (IL-5) y el factor estimulante de crecimiento de granulocitos y monocitos (GM-CSF) (98). Estas células contienen un núcleo bilobulado alargado con un citoplasma extenso conformado por dos tipos principales de gránulos: primarios y secundarios (96). Los gránulos específicos son: proteína básica mayor 1, proteína catiónica del eosinófilo, neurotoxina derivada del eosinófilo y peroxidasa eosinofílica (99). Estas proteínas son tóxicas para los helmintos, pero además activan el complemento de forma alternativa o clásica, promueven proliferación de linfocito T y B y desgranulación de mastocitos (100).

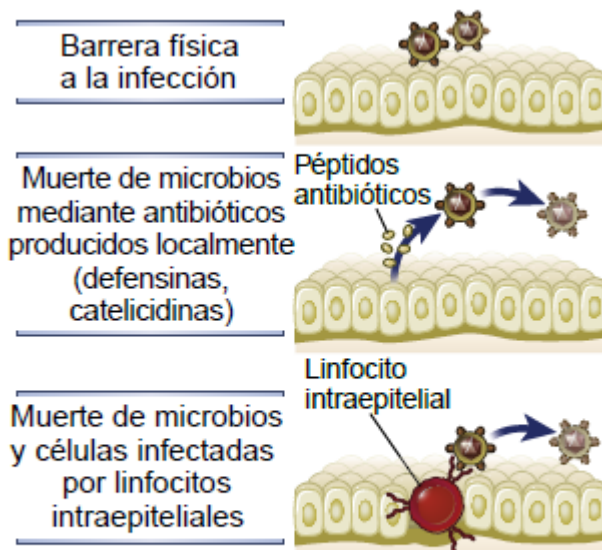
Los basófilos y mastocitos tienen funciones similares y su proliferación es mediada por medio de T<sub>H</sub>2 (101, 102). Este tipo de inmunidad es responsable de actividad frente a alérgenos o parásitos multicelulares tipo helmintos, y presenta niveles elevados de IgE y eosinofilia (5). Los mastocitos y basófilos secretan moléculas efectoras, como las proteasas, vasodilatadores tipo histamina y mediadores de inflamación, las cuales son activadas por medio de la interacción de receptor de Fc de la IgE, ubicado en las células y la IgE circulante (103).

Como parte del componente celular innato, se encuentran las células Natural Killer (NK), que son células citotóxicas que se encargan de eliminar células infectadas, así como

de la secreción de IFN- $\gamma$  (5). Esta citoquina es estimulada en respuesta a IL-12 y IL-18, los cuales son productos finales de CPA infectadas por virus o bacterias (104). La activación de las NK lleva a la liberación del contenido de sus gránulos, entre los que se encuentran la perforina, sustancia que desempeña un papel clave a la hora de facilitar la entrada de las granzimas, enzimas proteolíticas encargadas de desencadenar apoptosis de la célula diana (5). De este modo, forman parte de la inflamación en los tejidos periféricos, así como de la eliminación de reservorios de virus, al detectar modificación en la expresión de HLA tipo I (105). Las células linfoides innatas (ILC) conforman también la parte efectora y reguladora de la inmunidad innata (106). Dentro de sus subtipos están las citotóxicas con la NK como célula convencional y las tipo helper (ILC1, ILC2 e ILC3), con analogía a las células T<sub>H</sub>1, T<sub>H</sub>2 y T<sub>H</sub>17(5). Por lo tanto, es posible clasificar estas ILC de la siguiente manera:

- ILC1: Producción de IFN- $\gamma$  y TNF, combate de virus y bacterias intracelulares (107).
- ILC2: Secreción de IL-5, IL-9 e IL-13, combate de parásitos tipo helmintos y reparación de tejidos, además producción de anfirregulina (108).
- ILC3: Producción de IL-22 e IL-17, actividad contra infecciones bacterianas y fúngicas (109).

En lo que se refiere a la parte soluble de la inmunidad innata, se encuentra el sistema del complemento, las colectinas, las pentraxinas y las ficolinas (5).



**FIGURA 4.7 Barreras epiteliales.** El epitelio en los portales de entrada de los microbios proporciona barreras físicas, produce sustancias antimicrobianas y alberga linfocitos intraepiteliales que se cree que matan microbios y células infectadas.

Figura 3. Barrera física de la inmunidad innata formada por el epitelio. Modificado de (5).

### Complemento

Está compuesto por varias proteínas plasmáticas. Las principales funciones del complemento son: opsonizar microbios, promover el reclutamiento de fagocitos y eliminar de manera directa los microbios (5). Representa una cascada de enzimas proteolíticas que se encargan de inducir la actividad de la proteína siguiente, llevando a la amplificación en cada uno de los pasos (110).

La cascada del complemento posee tres vías de activación, y todas ellas inician al reconocer moléculas microbianas en la superficie celular (5):

- Vía clásica: La proteína C1q forma parte del complejo C1qrs; esta proteína reconoce anticuerpos a través de su región Fc, los cuales se encuentran unidos a antígenos. Posteriormente C1s induce un cambio conformacional de C4 a C4a+C4b y escinde también C2 a C2a y C2b. El C4b se une a las membranas plasmáticas junto con C2b y forma la convertasa de C3, capaz de separar C3 en C3a y C3b (111).
- Vía alternativa: Este mecanismo involucra la asociación de C3 con una molécula de agua, así como el reclutamiento del factor B (fB) y del factor D (fD) (5). El fD escinde enzimáticamente al fB, produciendo Bb, la serina esterasa activa que

escinde el C3 en C3a y C3b. El C3b se asocia con Bb para formar la convertasa de C3 de la vía alterna, C3bBb. (111)

- Vía de las lectinas: Iniciada por moléculas de reconocimiento llamadas colectinas, entre las que se encuentra la lectina de unión a manosa (MBL) (112), la cual reconoce manosas terminales en glucoproteínas y glucolípidos microbianos (110). Este componente, similar a C1q, se une a los microbios y es ahí donde dos zimógenos llamados serina proteasa 1 asociada a manosa (MASP1) y MAPSP2 inician la cascada proteolítica idéntica a la vía clásica (5).

Estas tres vías de activación concluyen en la convertasa de C3, la cual se encarga de escindir C5 y llevar a la actividad proteolítica de C6-C7-C8-C9, formando así el complejo de ataque membrana (MAC) y generando lisis de la célula diana (113).

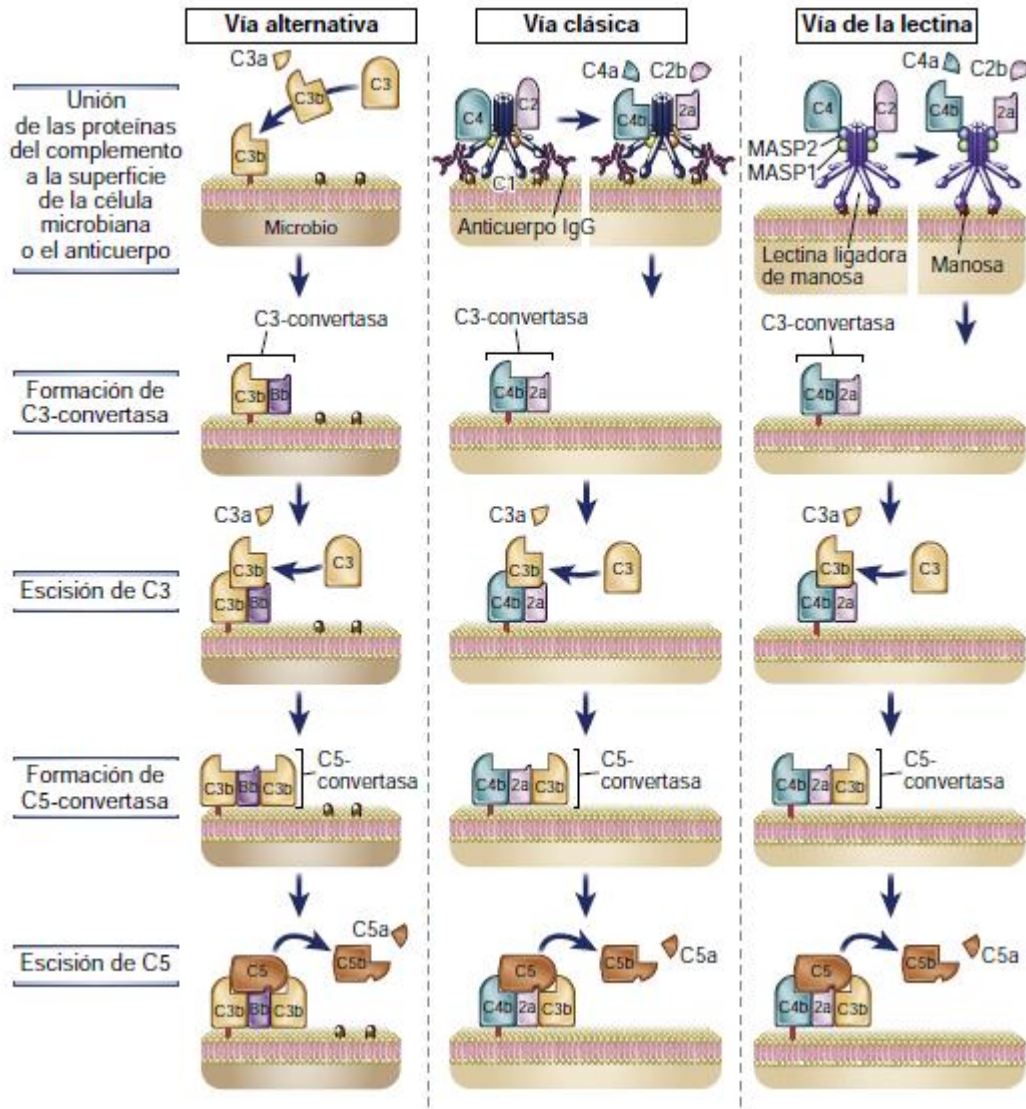


Figura 4. Vías de activación de la cascada del complemento. Modificado de (5).

### ***Inmunidad adaptativa***

La inmunidad adaptativa está mediada por los linfocitos y los productos de estas células; con dos principales poblaciones: los linfocitos B y linfocitos T (5). En contraste con los receptores de la inmunidad innata, que se encuentran codificados en la línea germinal, los receptores del sistema adaptativo son producto de un sistema de recombinación somática (114). Cada célula linfoide expresa un receptor único, producto del reordenamiento de segmentos genéticos llamados genes de recombinación activada (RAG) (115). Por consiguiente, el sistema inmune adaptativo tendrá las siguientes características:

- a. Especificidad y diversidad: Las respuestas inmunitarias serán específicas para distintos antígenos y permitirán distinguir cambios estructurales pequeños, generando al menos la capacidad de reconocer  $10^7$  y  $10^9$  determinantes o epítomos, dando así la otra característica de diversidad (5).
- b. Memoria: Cada exposición generará una mejor y más rápida respuesta respecto a la inicial, producto de la formación de células de memoria (5, 114).
- c. Tolerancia a lo propio: Se procede al reconocimiento de antígenos propios, con eliminación de aquellos linfocitos que expresen receptores para determinantes propios. El fallo de esta tolerancia inmunológica desencadena en las enfermedades autoinmunes (5).

	Innata	Adaptativa
<b>Características</b>		
Especificidad	Frente a moléculas compartidas por grupos de microbios y moléculas relacionadas producidas por células dañadas del hospedador	Frente a muchos antígenos microbianos y no microbianos diferentes
Diversidad	Escasa; reconocimiento de moléculas, genes codificados en línea germinal	Muy elevada; se forman muchos receptores de antígenos por recombinación somática de segmentos génicos en los linfocitos
Memoria	Limitada	Sí
Falta de reactividad frente a lo propio	Sí	Sí
<b>Componentes</b>		
Barreras celulares y químicas	Piel, epitelio de mucosa; moléculas antimicrobianas	Linfocitos en epitelio; anticuerpos secretados en superficies epiteliales
Proteínas secretadas	Complemento, varias lectinas	Anticuerpos
Células	Fagocitos (macrófagos, neutrófilos), células dendríticas, linfocitos NK ( <i>natural killer</i> ), mastocitos, células linfocíticas innatas	Linfocitos

Muchos de los componentes de la inmunidad innata también desempeñan funciones importantes en las respuestas inmunitarias adaptativas, como se verá en los capítulos posteriores.

Tabla 1. Diferencias presentes en la inmunidad innata y adaptativa. Tomado de (5).

Es posible dividir el sistema inmune adaptativo en dos ramas, la inmunidad humoral y la celular. La primera es mediada por el linfocito B y su producción de anticuerpos, mientras que la segunda es regulada por medio de los linfocitos T (116).

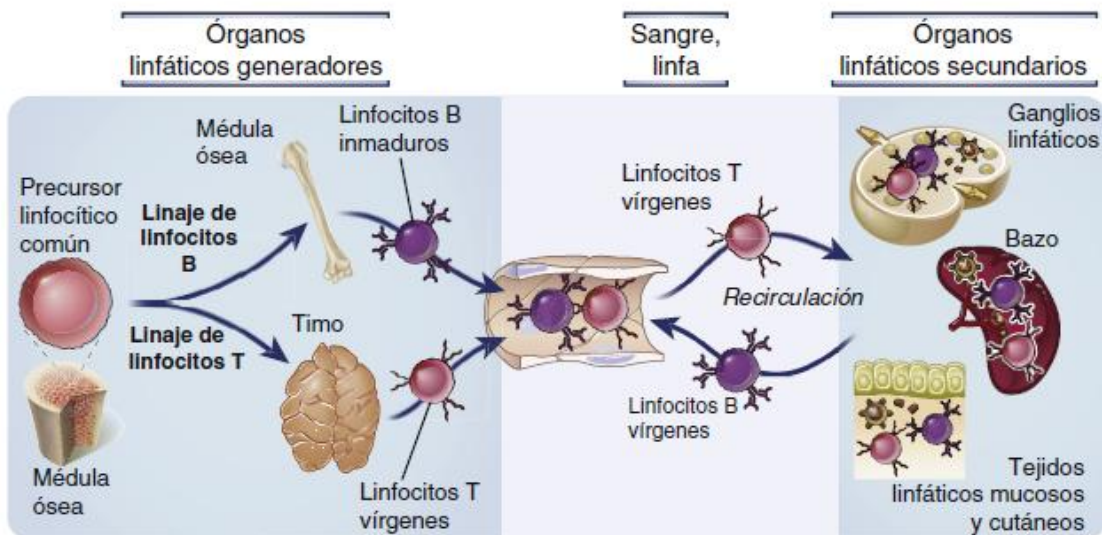


Figura 5. Proceso de maduración del linfocito, medula ósea para el linfocito B y timo para el linfocito T. Tomado de (5).

### ***Función adaptativa humoral***

La célula B es la principal responsable de la adecuada formación de anticuerpos; sin embargo, presenta múltiples cambios antes de iniciar su secreción (117). Este tipo de células posee diferentes subpoblaciones: linfocitos B foliculares, linfocitos B de la zona marginal y linfocitos B-1, siendo el primero el grupo más numeroso de los tres (5).

La célula B se origina a partir de células hematopoyéticas en la médula ósea. Posteriormente, se producen reordenamientos funcionales del gen de la cadena pesada en los segmentos V-D-J, junto con modificaciones en la formación de los segmentos V-J de la cadena ligera, lo que permite el ingreso al estadio pre-B (118). Los complejos de la cadena pesada  $\mu$  junto con las proteínas  $\lambda 5$  y V pre-B, así como las moléculas productoras de señales  $Ig\alpha$  e  $Ig\beta$ , forman el receptor pre-BCR, similar al complejo BCR de los linfocitos B maduros (5). En este primer punto de control de la maduración del linfocito B, se encuentra una cinasa clave llamada tirosina cinasa de Bruton, la cual activa la continuación del pre-BCR hacia la supervivencia, proliferación y maduración del prelinfocito B (118). Tras la expresión del pre-BCR, se suprime la recombinación de otros locus de cadena pesada (exclusión alélica) y se activa la recombinación de la cadena ligera ( $\kappa$  o  $\lambda$ ), culminando en la expresión de un BCR completo en la superficie de los linfocitos B inmaduros (119).

Al alcanzar su madurez, la célula B migra de la médula ósea a órganos linfoides

secundarios, donde podrá ser activada por un antígeno específico. El contacto inicial con este antígeno lleva a la formación de células B de memoria, células plasmáticas de vida corta o de vida larga (120). La naturaleza de este antígeno definirá si se trata de una respuesta de anticuerpos T-dependiente o T-independiente (5).

### ***Respuestas T-dependientes***

La respuesta T-dependiente es un proceso cooperativo entre linfocitos B y T CD4+ para generar anticuerpos de alta afinidad y memoria inmunológica por medio de la reacción de centro germinal (121). Los antígenos proteicos son interiorizados en la célula B y presentados por medio del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II a la célula T (5). Estas respuestas se caracterizan por generar mutación somática, maduración de la afinidad del anticuerpo, linfocitos B de memoria y células plasmáticas de larga vida (122). Al final de esta respuesta, se contará con variedad de isotipos de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgE) (123).

### ***Respuestas T-independientes***

Para este tipo de respuesta, los antígenos independientes (polisacáridos, glucolípidos, ácidos nucleicos) activan linfocitos B sin necesidad de linfocitos T cooperadores (5). Estos antígenos deben ser multivalentes y activar, además, receptores tipo TLR o del complemento, lo que conlleva la producción de anticuerpos de baja especificidad y una memoria inmunológica limitada, representada por células plasmáticas de vida corta (124).

Característica	Extrafolicular	Centro germinativo
Localización	Cordones medulares de ganglios linfáticos y en uniones entre la zona del linfocito T y la pulpa roja del bazo	Centros germinativos de folículos secundarios
Señales del CD40	Requeridas	Requeridas
Ayuda de linfocito T especializado	Linfocitos T cooperadores extrafoliculares	Linfocitos Tfh en el centro germinativo
Expresión de AID	Sí	Sí
Cambio de isotipo	Sí	Sí
Hipermutación somática	Baja	Elevada
Maduración de la afinidad del anticuerpo	Baja	Alta
Linfocitos B diferenciados en último estadio	Células plasmáticas de vida corta (vida de ~3 días)	Células plasmáticas de vida larga, que migran a la médula ósea y células de memoria
Factores de transcripción en linfocito B	BLIMP1	BCL-6

AID, citidina-desaminasa inducida por la activación; BCL-6, linfoma de linfocito B 6; BLIMP1, proteína de maduración inducida por el linfocito B 1; Tfh, linfocito T cooperador folicular.

Tabla 2. Características de la respuesta germinal y la extrafolicular. Tomado de (5).

La activación de la célula B conlleva la producción de inmunoglobulinas, las cuales pueden presentarse en forma de membrana, donde actúan como receptores, o en forma secretora (116). Estas proteínas heterodiméricas se componen de dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras (5), donde existe una región variable que se encarga de reconocer los antígenos extraños y una región constante que realiza las actividades efectoras de los anticuerpos (125).

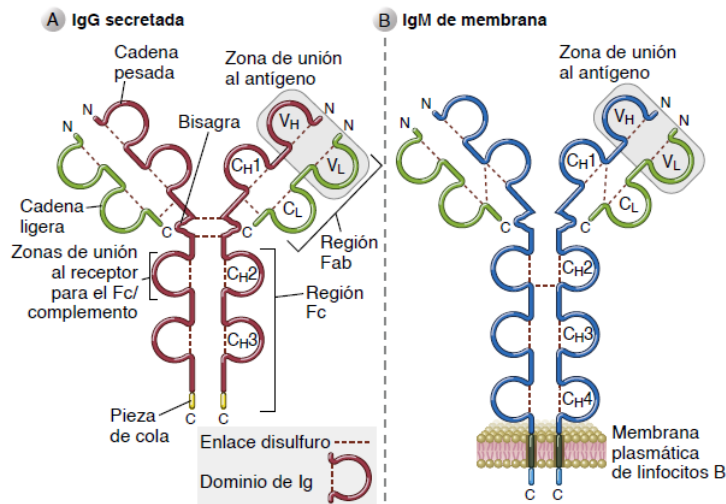


Figura 6. Representación espacial de las inmunoglobulinas de membrana y su forma secretada. Tomado de (5).

Al realizar el cambio de clase, se obtienen los cinco tipos de inmunoglobulinas producidas por el linfocito B: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM (126). En los seres humanos, los

isotipos IgA e IgG pueden subdividirse en subclases conocidas como IgA1 e IgA2 y la IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 (5). Cada una de estas inmunoglobulinas posee una función específica (127):

- IgG: Más abundante en el suero, representa aproximadamente el 75 % del total sérico. Es la única capaz de atravesar la placenta y presenta activación del complemento, así como neutralización de toxinas y virus (5, 126, 128).
- IgA: Predomina en estructuras mucosas, saliva, lágrimas y secreciones respiratorias y gastrointestinales (5). Se encarga de evitar la adherencia de patógenos al epitelio mucoso (129).
- IgM: Inmunoglobulina predominante en la primoinfección (5). Activa de forma más eficiente el complemento que las demás inmunoglobulinas debido a su forma pentámera (126).
- IgE: Desempeña un papel crucial en la respuesta a alérgenos y parásitos tipo helmintos (5). Se une a los receptores de alta afinidad en mastocitos y basófilos, provocando la liberación de mediadores inflamatorios tipo histamina (102).

### **Mecanismos efectores de los anticuerpos**

Los anticuerpos juegan un papel fundamental en la defensa contra patógenos, no solo mediante el reconocimiento de los microorganismos, sino también a través del control de la infección (5). En la literatura especializada se puntualizan los mecanismos por los cuales los anticuerpos actúan en el sistema inmune:

- a. Neutralización: Los anticuerpos se adhieren a proteínas clave de los microorganismos, las cuales son necesarias para introducirse en la célula. Cabe destacar que este es el único mecanismo que utiliza la región variable de los anticuerpos (130).
- b. Oponización y fagocitosis: Se procede a recubrir con anticuerpos la membrana del microorganismos y a partir de la región Fc se estimula la fagocitosis de células tipo macrófagos o neutrófilos (5).

- c. Citotoxicidad celular mediada por anticuerpos: Los linfocitos NK y otros leucocitos se adhieren, a través del receptor Fc $\gamma$ RIII, a la región Fc de los anticuerpos que recubren las células diana y provocan lisis de la célula (131).
- d. Activación del complemento: Se da una lisis de microbios, inflamación y fagocitosis de microbios opsonizados por fragmentos del complemento (5).


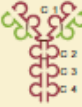


Isotipo de anticuerpo	Subtipos (cadena H)	Concentración sérica (mg/ml)	Semivida (días)	Forma secretada		Funciones <sup>a</sup>
IgA	IgA1,2 ( $\alpha$ 1 o $\alpha$ 2)	3,5	6	Sobre todo, dímero; también monómero, trímero		Inmunidad de mucosas
IgD	Ninguno ( $\delta$ )	Mínima	3	Monómero		Receptor para el antígeno del linfocito B
IgE	Ninguno ( $\epsilon$ )	0,05	2	Monómero		Defensa contra parásitos helmintos, hipersensibilidad inmediata
IgG	IgG1-4 ( $\gamma$ 1, $\gamma$ 2, $\gamma$ 3 o $\gamma$ 4)	13,5	23	Monómero		Opsonización, activación del complemento, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, inmunidad neonatal, inhibición por retroalimentación de linfocitos B
IgM	Ninguno ( $\mu$ )	1,5	5	Pentámero		Receptor para el antígeno del linfocito B virgen (forma monomérica), activación del complemento

Tabla 3. Funciones y características físicas y bioquímicas de las inmunoglobulinas. Tomado de (5).

### Función adaptativa celular

Los linfocitos T son las células encargadas de desempeñar las funciones de la inmunidad celular. Se derivan de las células madre hematopoyéticas provenientes de la médula ósea (5) y luego migran hacia el timo, donde llevan a cabo su maduración, selección y posterior exportación a la periferia (132). Durante su proceso de maduración, la célula T sufre el reordenamiento de las cadenas  $\beta$ , así como de la proteína pre-T $\alpha$  y otras proteínas

que conforman el pre-TCR, el cual será el precursor del receptor único de linfocito T, o también llamado TCR (5). Durante el proceso de maduración en el timo, las células T autorreactivas serán eliminadas en un proceso llamado tolerancia central; sin embargo, aquellas que sobreviven forman parte de un linaje especial llamado linfocitos T reguladores. (116).

Las células T convencionales  $\alpha\beta$  formarán subpoblaciones de células CD4+ colaboradoras o T CD8+ citotóxicas. Las primeras serán las encargadas de funciones efectoras a través de productos solubles, mientras que las citotóxicas tendrán el objetivo de eliminar células infectadas o dañadas (133). Para reconocer un antígeno a través del TCR, se requiere su presentación por medio de una célula presentadora de antígeno (APC) en conjunto con el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (HLA-II); este conglomerado recibe el nombre de sinapsis inmune (134). El encuentro de las células T *naïve* con los ligandos coestimuladores lleva a la producción de IL-2 con proliferación de células T efectoras, dentro de las que se encuentran las células T de memoria (132).

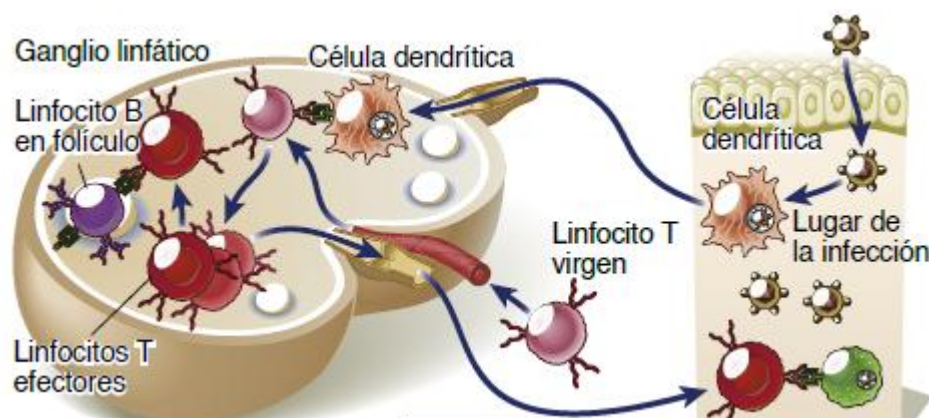


Figura 7. Proceso de la presentación de antígeno por medio de la célula dendrítica.

Tomado de (5).

Las células T CD4+ helper se encargan de inducir la respuesta inmune según el antígeno que las active y se pueden dividir en respuesta Th1, Th2 y Th17, las cuales reciben su nombre de la citoquina mayoritaria que excreten (5). Estas funciones están orquestadas por factores de transcripción de linaje específico (T-bet, Gata3 y ROR $\gamma$ t), así como por estímulos generados por bacterias, helmintos y hongos, respectivamente (133). A continuación, se procederá a nombrar las diferentes respuestas, incluyendo la Tfh:

- Th1: Provoca la producción de IL-12, IL-18 e IFN tipo I, así como mayor activación

de células innatas tipo NK que secretan IFN- $\gamma$  (5). Este último se encarga de aumentar la fagocitosis de los macrófagos, proliferar las células T hacia la vía Th1 y promover la aterosclerosis en el endotelio vascular (5, 135). Por otra parte, estimula la producción de IgG1 e IgG2, las cuales son responsables de la opsonización a través de la región Fc de los anticuerpos (116).

- Th2: La principal citoquina que promueve su desarrollo es la IL-4, cuya fuente suele corresponder a linfocitos innatos del grupo 2 y mastocitos (5). Los linfocitos Th2 sirven para erradicar helmintos, promover la reparación tisular y estimular la activación de eosinófilos, basófilos y mastocitos a través de reacciones de IgE (129). El perfil de citoquinas que produce esta vía está formado principalmente por la IL-4, la IL-5 y la IL-13 (5). Cabe recordar que esta respuesta media también las reacciones atópicas por IgE (98).
- Th17: Participa en el reclutamiento de leucocitos y se encarga de generar una adecuada respuesta proinflamatoria contra bacterias y hongos (124). Las citoquinas predominantes en esta rama son la IL-1, la IL-6 y la IL-23, las cuales promueven mayor diferenciación tipo Th17 (5).
- Tfh: Promueve la producción de IL-21, la cual es una de las principales citoquinas encargadas de la reacción de centro germinal y el cambio de isotipo de los anticuerpos (5).

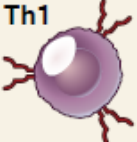

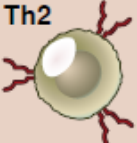



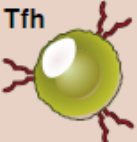
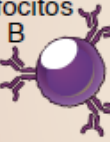
Linfocitos T efectores	Citocinas definitorias	Células diana principales	Principales reacciones inmunitarias	Defensa del hospedador	Papel en las enfermedades
<b>Th1</b> 	IFN- $\gamma$	Macrófagos 	Activación de macrófagos	Microbios patógenos intracelulares	Autoinmunidad; inflamación crónica
<b>Th2</b> 	IL-4 IL-5 IL-13	Eosinófilos 	Activación de eosinófilos y mastocitos; activación alternativa de macrófagos	Parásitos helmínticos	Alergia
<b>Th17</b> 	IL-17 IL-22	Neutrófilos 	Reclutamiento y activación de neutrófilos	Bacterias extracelulares y hongos	Autoinmunidad; inflamación
<b>Tfh</b> 	IL-21 (e IFN- $\gamma$ o IL-4)	Linfocitos B 	Producción de anticuerpos	Micro-organismos extracelulares	Autoinmunidad (autoanticuerpos)

Tabla 4. Funciones y características de los linfocitos T efectores. Tomada de (5).

Por lo tanto, es evidente que se requiere de integridad de la célula T para generar una adecuada amplificación y desarrollo de inmunidad en defensa de microorganismos o eliminación de células tumorales (136). Empero, no es la única parte del sistema inmune que es necesario mantener en adecuado funcionamiento, pues, como se ha demostrado en las páginas anteriores, la inmunidad innata regula a la inmunidad adaptativa y viceversa (5, 137, 138).

### Errores innatos de la inmunidad y definiciones clave

Los errores innatos de la inmunidad son desórdenes genéticos, cuyo desarrollo repercute en una susceptibilidad a infecciones, autoinmunidad, autoinflamación, alergia y malignidad (139). Como ha sido costumbre desde 1970, un conjunto de expertos de distintas sociedades de inmunología se reúne para actualizar la lista de errores innatos de la inmunidad (EII). En la actualización de 2024, se identificaron mutaciones en 508 genes, correspondientes a 559 condiciones, e incluyeron en esta clasificación dos fenocopias de EII y 67 nuevas mutaciones con respecto a la clasificación de 2022 (140).

Por otra parte, la variabilidad fenotípica de las inmunodeficiencias les confiere un

diagnóstico complejo y usualmente subregistrado (6). La presentación de una IDP en el adulto suma un grado mayor de dificultad al manejo al presentarse de forma atípica a las descripciones originales, por lo que es necesaria la sospecha temprana con el fin de evitar daño a órgano blanco (141).

Dada la importancia de la biología molecular en los EII, así como la existencia de distintos patrones de herencia y de términos que no suelen emplearse con frecuencia, se procede a realizar un resumen de definiciones clave por utilizar:

- Autoinflamación: Enfermedades asociadas a la disfunción del sistema innato y que son determinadas por factores endógenos, con signos de inflamación y reactantes de fase aguda elevados (142).
- Autoinmunidad: Defectos inmunitarios en el espectro de la autotolerancia tanto central (timo) como periférica (143).
- Desregulación inmunitaria: Respuesta inadecuada del sistema inmune y que se manifiesta por medio de autoinmunidad, autoinflamación, alergia y linfoproliferación, la cual ha sido reportada en todas las categorías mayores de EII (144).
- Expresividad variable: Se refiere a la diversidad existente en el fenotipo, así como su diversidad. Difiere de la penetrancia incompleta, donde existe ausencia de cualquier presentación clínica de enfermedad en presencia del genotipo responsable (139).
- Fenocopia: Autoanticuerpos cuya presencia conlleva un fenotipo similar al causado por un EII (145).
- Fenotipo: Presentación clínica y apariencia de un individuo (146).
- Ganancia de función: Ocurre cuando el alelo mutado produce una proteína con actividad incrementada o mayor estabilidad, lo que favorece su acumulación de forma suprafisiológica (147).
- Genotipo: Totalidad del material genético heredado, usualmente referido como un particular locus o *set* de diferentes loci (146).

- Haploinsuficiencia: Como resultado de la variante, la expresión de la proteína se pierde, por lo que deja únicamente la mitad de proteína en la célula (147).
- Inmunofenotipo: Caracterización de las células por medio de moléculas de anticuerpos por en la técnica de citometría de flujo (148).
- Ligada al X: El defecto genético se encuentra en el cromosoma X; por lo tanto, en los hombres basta una sola copia defectuosa para que se manifieste la enfermedad. No obstante, existen situaciones en las que las mujeres pueden presentarla, como la inactivación del cromosoma X sano o el síndrome de Turner (149).
- Perdida de función: Ocurre cuando el alelo mutado genera una expresión de proteína con menos del 25 % de actividad en la mayoría de los casos (147).
- Rasgo autosómica dominante: Se requiere únicamente la presencia de un alelo mutado para manifestación de la enfermedad (150).
- Rasgo autosómico recesivo: Para expresar la enfermedad se requiere de dos copias de alelos mutados (150).
- Secuenciación de Sanger: Técnica basada en la amplificación selectiva de segmentos de ADN, su marcaje y la determinación de la secuencia de nucleótidos con alta precisión (151).
- Secuencia de nueva generación: Conjunto de tecnologías de alto rendimiento que permiten la secuenciación masiva y paralela de millones de fragmentos de ADN (151).
- Susceptibilidad a infecciones: Variaciones del huésped que conllevan al aumento de las infecciones (152).
- Variante genética: Cambio en la secuencia de nucleótidos, usualmente asociado, pero no siempre, con enfermedad. (153).

### ***Epidemiología de los errores innatos de la inmunidad***

Los EII presentan una incidencia de 6 personas por cada 10 000 individuos, alcanzando hasta 200 000 personas en todo Estados Unidos (154). Sin embargo, esta incidencia está sesgada por la disparidad de acceso a especialistas en inmunología y a exámenes genéticos que se experimenta en otras zonas geográficas (155). Colectivamente, los EII representan un conglomerado de patologías que afectan de forma importante el sistema de salud pública (140). Estas enfermedades pueden ser diagnosticadas en adultos, niños y neonatos, por lo que es necesaria la intervención de múltiples especialistas y subespecialistas en su captación y seguimiento (145).

A nivel de Costa Rica, el único estudio epidemiológico de casos de IDP en adultos es el realizado por Murillo en 2018, donde se analizan las muestras de pacientes atendidos en el Hospital México y en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia. No obstante, dicha investigación consiste en una descripción de todos los pacientes con IDP y no se centra únicamente de las deficiencias predominantemente de anticuerpos (116).

Por otro lado, existen reportes del espectro de las IDP en Colombia, los cuales han estado a cargo del Centro Nacional Jeffrey Modell, pero no se concentran específicamente en los casos de población adulta (156). En el año 2009, se lanzó una propuesta por parte de LASID para realizar un registro en línea de los pacientes con IDP, a partir de lo que se generaron informes estadísticos de diferentes países participantes, como Argentina, Brasil, Chile, Cuba, Honduras, México, Paraguay, Perú, entre otros (157). Para el momento de la última publicación, realizada en octubre de 2024, se recolectaron datos de 9307 pacientes, entre los cuales la deficiencia predominantemente de anticuerpos fue la más común, con un 60.35 %, y la deficiencia selectiva de IgA fue el diagnóstico más frecuente, con reporte de 116 casos por parte de Costa Rica (158).

### ***Clasificación de los errores innatos de la inmunidad***

El comité de IUIS se ha encargado de clasificar los EII con el propósito de establecer una guía dirigida a personal clínico e investigador de todo el mundo, orientada a facilitar su diagnóstico (6). Las diez categorías generales en las que se estratificaron las IDP en el 2024 son (140):

- Inmunodeficiencias afectando la inmunidad humoral y celular (combinadas)
- Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas
- Inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos
- Enfermedades de desregulación inmune
- Defectos congénitos de los fagocitos
- Defectos de la inmunidad intrínseca e innata
- Enfermedades autoinflamatorias
- Deficiencias de complemento
- Falla medular
- Fenocopias de EII

### **Herramientas diagnósticas y signos de alarma**

La variabilidad fenotípica y la limitada disponibilidad de estudios especializados, genera que los EII a menudo sean subdiagnosticados, lo que genera una importante morbilidad y mortalidad a nivel mundial (19). El reconocimiento de signos clínicos de alarma constituye el primer paso en la identificación de pacientes con inmunodeficiencias primarias (159). En este contexto, la historia clínica exhaustiva debe valorar el patrón de frecuencia y los microorganismos aislados en cada una de las infecciones, así como la necesidad de antibióticos, consanguinidad y la presencia de muertes tempranas en la familia (160). Las infecciones oportunistas por *Nocardia* y *Aspergillus* elevan la sospecha diagnóstica hacia inmunodeficiencias de defecto de fagocitos tipo enfermedad granulomatosa crónica, mientras que las infecciones por polisacáridos suelen ser provocadas por defectos de complemento o deficiencias de anticuerpos (161).

La fundación Jeffrey Modell (JMF) y la Fundación de Inmunodeficiencia (IDF) han establecido un modelo pauta de diez banderas rojas que podría presentar un paciente adulto con IDP (116). A continuación, se enumeran dichos signos:

- Dos o más otitis *de novo* en un año
- Dos o más sinusitis *de novo* en un año, en ausencia de alergia
- Una neumonía anual durante más de un año
- Diarrea crónica con pérdida de peso
- Infecciones virales recurrentes (cuadros gripales, herpes, verrugas y condilomas)
- Necesidad recurrente de uso de antibióticos endovenosos para resolver infecciones
- Recurrencia de abscesos profundos en piel u órganos internos
- Persistencia de infección fúngica en piel u otro sitio
- Infección por bacterias usualmente inofensivas similares a tuberculosis
- Historia familiar de IDP (162).

Por otra parte, existen complicaciones no infecciosas que conllevan a la sospecha de un EII, particularmente los trastornos de desregulación inmune, entre los que se incluyen citopenias autoinmunes, endocrinopatías, enteropatías, predisposición al cáncer, eritrodermia, eccema, linfoproliferación y poliautoinmunidad (163).

El abordaje inicial de un paciente con sospecha de EII debe incluir los siguientes análisis (116, 145):

- Hemograma completo
- Pruebas de función hepática y renal, así como velocidad de eritrosedimentación y proteína C reactiva
- Radiografía de tórax
- ELISA por VIH
- Medición cuantitativa de inmunoglobulinas

- En caso de linfopenia, citometría de subpoblaciones T-B-NK

Existen pruebas adicionales que se pueden aplicar según el compartimento inmunitario por evaluar. Por ejemplo, si se desea determinar deficiencias específicas de anticuerpos, es necesario ejecutar las pruebas de títulos de anticuerpos, tomando en cuenta que existen la vía T-dependiente y la T-independiente (145).

En caso de que la sospecha sea de inmunidad mediada por célula T, se podrá evaluar una citometría de subpoblaciones linfocitaria ampliada, aplicar un *test* de linfoproliferación linfocitaria y, cuando sea posible, un tamizaje por medio de círculos de escisión del receptor de célula T (TREC) (164, 165).

En pacientes con infecciones bacterianas profundas recurrentes, tipo abscesos o neumonías necrotizantes, debe considerarse un defecto de la función fagocítica (6). El *test* de dihidrorodamina (DHR) evalúa el estallido respiratorio de neutrófilos a través de citometría de flujo y es una prueba de vital importancia en el diagnóstico de la enfermedad granulomatosa crónica (CGD) (166).

Las deficiencias del complemento requieren, de forma estándar, la realización de un ensayo de complemento hemolítico total (CH50) y, en casos menos frecuentes, la cuantificación de la vía alternativa mediante AH50 (145). Estas deficiencias se manifiestan con infecciones por *Neisseria*, angioedema hereditario o lupus de inicio temprano (167).

Cuando la evaluación no es concluyente, o no existe un fenotipo clínico claro, se consideran pruebas más específicas en el campo de la Inmunología Clínica, como ensayos funcionales de defectos de IFN $\gamma$ -IL-12 o el *test* de citotoxicidad en defectos de NK, con el inconveniente de que estos estudios en ocasiones pueden ser de difícil acceso (168).

Finalmente, la biología molecular ha transformado el diagnóstico de las IDP, expandiendo el universo de nuevas variantes patogénicas (39) Gracias a estos avances, es posible realizar la secuenciación de paneles genéticos dirigidos para IDP, WES y WGS (169). Estas nuevas herramientas han sido fundamentales para la confirmación de diagnóstico, el pronóstico de curso clínico y la selección de terapias dirigidas en escenarios como el del síndrome de PI3K activada y el uso de leniolisib (170, 171).

Sin embargo, es importante recordar que es necesario contemplar las inmunodeficiencias secundarias antes de brindar un diagnóstico de IDP (116). Algunas de

las causas de inmunodeficiencias adquiridas son las siguientes (145, 172):

- Tratamientos inmunosupresores
- Enfermedades sistémicas como diabetes, desnutrición o infección por VIH
- Pérdida proteica con depleción de globulinas (síndrome nefrótico, enteropatías perdedoras de proteínas)
- Asplenia funcional o congénita, así como esplenectomía
- Disrupción de barreras físicas o defectos anatómicos como disquinesia ciliar primaria, fibrosis quística, eczema atópico, entre otros

Causa	Mecanismo
Infección por el VIH	Pérdida de linfocitos T CD4 <sup>+</sup>
Malnutrición proteínico-calórica	Alteraciones metabólicas inhiben la maduración y función del linfocito
Irradiación y quimioterapia para el cáncer	Reducción de precursores linfocíticos en la médula ósea
Metástasis neoplásicas y leucémicas que afectan a la médula ósea	Menor sitio para el desarrollo del leucocito
Inmunodepresión para trasplantes, enfermedades autoinmunes	Menor activación del linfocito, bloqueo de citocinas, alteración del tráfico del leucocito
Pérdida del bazo debida a traumatismo, anemia falciforme o cirugía	Reducción de la fagocitosis de las bacterias transportadas por la sangre

Tabla 5. Causas de inmunodeficiencia secundaria. Tomada de (5).

### Deficiencias predominantemente de anticuerpos

Este grupo de EII ha sido descrito como el mayoritario, tanto a nivel internacional como en el análisis de casos nacionales (3, 116, 154, 158). El espectro variable de las deficiencias predominantemente de anticuerpos incluye afectación intrínseca de la célula B y las relaciones entrelazadas de esta célula con linfocito T y otras de la inmunidad innata (173). Los pacientes cursan con manifestaciones de infección recurrente sinopulmonar,

diarrea y manifestaciones autoinmunes, y pueden mostrar niveles de IgG normales, reducidos o ausentes (174). Según la IUIS, las deficiencias predominantemente de anticuerpos se clasifican en cuatro subgrupos (140):

- Disminución grave de todos los isotipos de inmunoglobulinas con ausencia o reducción profunda de célula B (14 defectos genéticos)
- Disminución grave de al menos dos isotipos de inmunoglobulina con normal o bajo número de célula B (24 defectos genéticos)
- Disminución grave de IgG e IgA con IgM normal o elevado, y presencia normal de células B (6 defectos genéticos)
- Deficiencias funcionales de isotipos o cadenas ligeras con célula B usualmente normal (3 defectos genéticos)

Conviene recordar que algunas de las enfermedades de este grupo no cuentan, a la fecha, con una causa monogénica definida, como ocurre con la deficiencia de subclases de IgG y la deficiencia selectiva de IgA, entre otras (6). La secuenciación de exoma o genoma completo ha permitido identificar algunos defectos genéticos, pero ha revelado la complicada relación genotipo-fenotipo que presentan las deficiencias predominantemente de anticuerpos (175). Dado que existen 47 defectos genéticos en esta categoría, resulta ardua la descripción individual de cada uno de ellos; por ello, se ha optado por una división fenotípica en dos grupos: uno con ausencia de células B y otro con un fenotipo de inmunodeficiencia común variable, en el que la presencia de células B suele superar el 1 % (6). A continuación, se procederá a realizar una representación breve de las enfermedades principales de este grupo, para facilitar al lector el análisis estadístico posterior.

### ***Inmunodeficiencia común variable***

La inmunodeficiencia común variable (CVID) es la inmunodeficiencia primaria sintomática más frecuente. Presenta una prevalencia que oscila entre 1 por cada 25 000 y 1 por cada 75 000 personas, según la población examinada (176). Constituye un conjunto clínico diverso cuyo rasgo común es la deficiencia de anticuerpos (177), y cuyo comportamiento difiere del de la mayoría de las inmunodeficiencias primarias, ya que suele

diagnosticarse en pacientes adultos entre los 20 y los 40 años (176).

El primer reporte de una CVID se registró en 1953. Se trató de un paciente de 39 años de edad con meningitis por *Haemophilus influenzae* e historia de infecciones sinopulmonares recurrentes y bronquiectasias (178). A pesar de que esta enfermedad ha sido definida durante años, la heterogeneidad de su presentación ha servido de “cajón” para englobar a todas aquellas presentaciones con susceptibilidad a infecciones, linfoproliferación, autoinmunidad, autoinflamación y manifestaciones neoplásicas (10). Los criterios diagnósticos por parte de ESID requieren de la presencia de al menos una de las siguientes condiciones (179):

- Susceptibilidad aumentada a infecciones, manifestaciones autoinmunes, enfermedad granulomatosa
- Linfoproliferación policlonal inexplicada
- Historia familiar de deficiencia de anticuerpos
- Concentración sérica disminuida de IgG e IgA con nivel normal o bajo de IgM (2 derivaciones estándar para edad)
- Pobre respuesta a vacunas
- Célula B de memoria *switched* menor al 70 %
- Exclusión de deficiencia profunda de linfocito T: menos de 200 CD4+ y menos de 10% de CD4+ *naive*

Cabe señalar que es necesario descartar causas secundarias de hipogammaglobulinemia y que el diagnóstico definitivo no es posible de realizar en menores de 4 años (180). Por otra parte, a pesar del uso de técnicas costosas, como la secuenciación del exoma completo, la mayoría de los casos no presentan un defecto genético identificado; en distintas cohortes, las causas monogénicas se detectan en un rango que oscila entre el 2 % y el 30 % (10, 181–183).

Para la clasificación de esta enfermedad, se considera: la clasificación fenotípica propuesta por la IUIS, en la que el fenotipo de la CVID se divide en pacientes con infecciones recurrentes aisladas y aquellos asociando autoinmunidad, linfoproliferación u

otras características (6).

IgG, IgA and/or IgM ↓↓↓: Exclude second causes: drugs [Hx], myeloma, CLL, lymphoma. Ig loss (not hypo-IgM) in urine, gastro-intestinal or skin. → B Lymphocyte (CD19+) enumeration (FCM)				
Bc >1 %: Common Variable Immunodeficiency (CVID) Phenotype Clinical phenotypes vary: most have recurrent infections, some have polyclonal lymphoproliferation, autoimmune cytopenias and/or granulomatous disease				
<b>Bc absent</b> Severe bacterial infection. ↓ All Ig isotypes	<b>Recurrent infections only</b> <b>CD19 deficiency*.</b> <i>CD19</i> AR. #613493 ↓memory Bc <b>CD81 deficiency*.</b> <i>CD81</i> AR. # 613496 ↓memory Bc, no CD19 expression <b>CD20 deficiency**.</b> <i>CD20</i> AR. # 613495 ↓memory Bc, NI/↑ IgA, IgM <b>CD21 deficiency*.</b> <i>CD21</i> AR. # 614699 ↓switched memory Bc, impaired anti-pneumococcal response. <b>SEC61A1 deficiency.*</b> <i>SEC61A1</i> AD. # 620670 <b>TWEAK deficiency**.</b> <i>TWEAK</i> ( <i>TNFSF12</i> ) AD. *602695 Thrombocytopenia. Neutropenia. <b>ARHGGEF1 deficiency**.</b> <i>ARHGGEF</i> AR. # 618459 ↓memory Bc <b>SH3KBP1 deficiency**</b> <i>SH3KBP1</i> ( <i>CIN85</i> ) XL. # 300310	<b>Recurrent infections with Autoimmunity</b> <b>IKAROS haploinsufficiency.</b> <i>IKZF1</i> AD # 616873. Increased risk of ALL. ↓ pro-Bc. <b>NFKB2 deficiency.</b> <i>NFKB2</i> AD. #615577 Endocrinopathies (ie, central adrenal insufficiency). ↓memory Bc <b>IRF2BP2 deficiency**.</b> <i>IRF2BP2</i> AD. #617765 Possible inflammatory disease. ↓ switched memory Bc. <b>RAC2 deficiency**.</b> <i>RAC2</i> AR. # 618987 Urticaria. Defective neutrophil chemotaxis. NI/ ↓Bc <b>CTNBNB1 def**.</b> <i>CTNBNB1</i> AR (LOF). # 619846 Hyperplastic GC's. ↓Tc, reduced memory Bc. ↑IgM. <b>TNFSF13 def**.</b> <i>TNFSF13</i> (APRIL) AR LOF. * 604472 Alopecia areata. ↑IgM+/-sw memory Bc, ↓plasmacytes. <b>TACI deficiency.</b> <i>TNFRSF13B</i> ( <i>TACI</i> ) AD or AR. # 240500 Variable penetrance. <b>BAFF receptor deficiency*.</b> <i>TNFRSF13C</i> ( <i>BAFF-R</i> ) AR. # 613494 Variable clinical expression. NI IgA.	<b>Recurrent infections, lymphoproliferation and autoimmunity</b> <b>Activated p110δ syndrome (APDS1).</b> <i>PIK3CD</i> . AD GOF. # 615513 EBV± CMV viremia, Lymphadenopathy, lymphoma. ↓memory Bc and ↑ transitional Bc, IgM. <b>Activated p110δ syndrome (APDS2).</b> <i>PIK3R1</i> . AD GOF. #616005 Similar to APDS1 + Developmental delay. <b>PTEN Deficiency (LOF).</b> <i>PTEN</i> . AD. #158350 Developmental delay. <b>NFKB1 deficiency.</b> <i>NFKB1</i> AD. # 616576 COPD. ↓ class-switched Bc, memory Bc. <b>PIK3CG deficiency*.</b> <i>PIK3CG</i> AR LOF. # 619802 Autoinflammation. Eosinophilia, HLH-like; ↑ inflammatory markers. NKC dysfunction, ↓memory Bc.	<b>Recurrent infections, and other features</b> <b>ATP6AP1 deficiency.</b> <i>ATP6AP1</i> . XL. # 300972 Hepatopathy, leukopenia, low copper. Neurological abnormalities. <b>KARS1 deficiency.</b> <i>KARS1</i> . AR. # 619147 Severe developmental delay, sensorineural deafness, acute disseminated encephalomyelitis. Impaired B cell metabolism (decreased mitochondrial numbers and activity) <b>TRNT1 deficiency.</b> <i>TRNT1</i> AR. # 616084 Congenital sideroblastic anemia, deafness, developmental delay. Bc deficiency, hypogammaglobulinemia. <b>Mannosyl-oligosaccharide glucosidase deficiency (MOGS)*.</b> <i>MOGS</i> ( <i>GCS1</i> ) AR. # 606056 Severe neurologic disease, facial dysmorphism; also known as congenital disorder of glycosylation type IIb (CDG-IIb) <b>POU2AF1 def**.</b> <i>POU2AF1</i> AR. *601206 Progressive CNS disease with spastic tetraparesis. ↓switched memory Bc
<b>X-Linked Agammaglobulinemia. BTK.</b> # 300755 Pro Bc: NI. May be associated with inflammation/colitis <b>AR:</b> <b>μ heavy chain Def.IGHM</b> # 601495 <b>Igα def*.</b> <i>CD79A</i> , # 613501 <b>Igβ def*.</b> <i>CD79B</i> # 612692, <b>BLNK def*.</b> <i>BLNK</i> # 613502, <b>λ5 def**.</b> <i>IGLL1</i> # 613500, Pro Bc: NI <b>E47 transcription factor def*.</b> <i>TCF3</i> # 619824 FTT. <b>p85 def**.</b> <i>PIK3R1</i> . # 615214 Cytopenia. ProBc: ↓ <b>p110δ def**.</b> <i>PIK3CD</i> . # 619281 Autoimmune complications. <b>ZIP7 def*.</b> <i>SLC39A7</i> . # 619693 Blistering dermatosis, FTT, thrombocytopenia <b>FNIP1 def*.</b> <i>FNIP1</i> # Hypertrophic cardiomyopathy, severe or intermittent neutropenia. Mild Tc lymphocytosis. <b>PAX5 deficiency**.</b> <i>PAX5</i> . *167414 Autism spectrum disorder, sensorimotor and cognitive defects. <b>AD:</b> <b>E47 transcription factor def*.</b> <i>TCF3</i> . # 616941 <b>Hoffman syndrome*.</b> <i>TOP2B</i> . # 609296 Facial dysmorphism, limb anomalies <b>PU.1 def*.</b> <i>SPI1</i> . # 619707				

Tabla 6. Representación fenotípica y clasificación de las deficiencias predominantemente de anticuerpos. Tomado de (6).

Por otra parte, la clasificación europea (EUROclass) surgió como un intento de homogenizar los fenotipos de CVID según el inmunofenotipo de la célula B (184). Según este esquema, los pacientes con CVID se clasifican inicialmente en aquellos CD19+ mayor o menor a 1 % y posteriormente se subdividen en (185, 186):

- Célula B de memoria switched (mayor o igual a 2 %)
- Células B transicionales (mayor a 9 %)
- Células B CD21<sup>low</sup> (mayor o igual a 10 %)

Esta clasificación permite definir complicaciones no infecciosas. Por ejemplo, aquellas con un perfil de CD21<sup>low</sup> mayor a 10 % presentan más esplenomegalia, granulomas y citopenias autoinmunes, mientras que el perfil de célula B de memoria *switched* bajo se caracteriza por enteropatía, autoinmunidad y falla de respuesta vacunal (187).

Recientemente, se ha empleado la tipificación por medio de transcriptómica para determinar si la expresión de los productos genéticos se correlaciona con la severidad de la enfermedad y la respuesta a su tratamiento (188), así como para la clasificación de subgrupos en al menos 4 genes: *NCF2*, *CHP1*, *FOLR3* y *DEFA4* (189). Este avance

representa un paso más hacia la medicina de la precisión en una enfermedad tan variable como la CVID.

Dentro de la genética, herramientas clínicas, como el Mo-CVID score, en pediatría permiten predecir la probabilidad de una variante monogénica, basándose en inicio temprano, historia familiar, autoinmunidad o linfoproliferación (10). Aquellos pacientes con un score de 7 puntos probablemente presentan una causa monogénica, con una sensibilidad del 64.7 % y especificidad del 100 % (10).

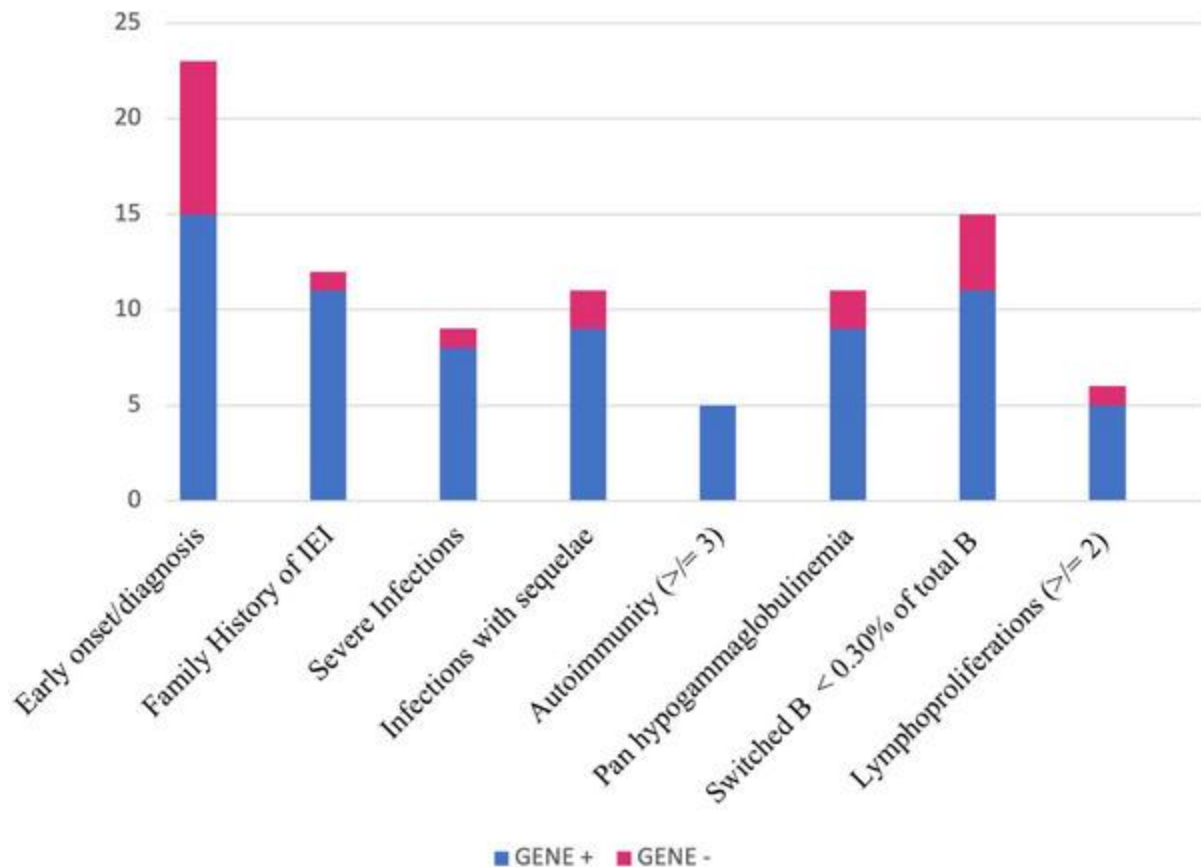


Figura 8. Características de la cohorte analizada con diagnóstico molecular en común variable. Tomado de (10).

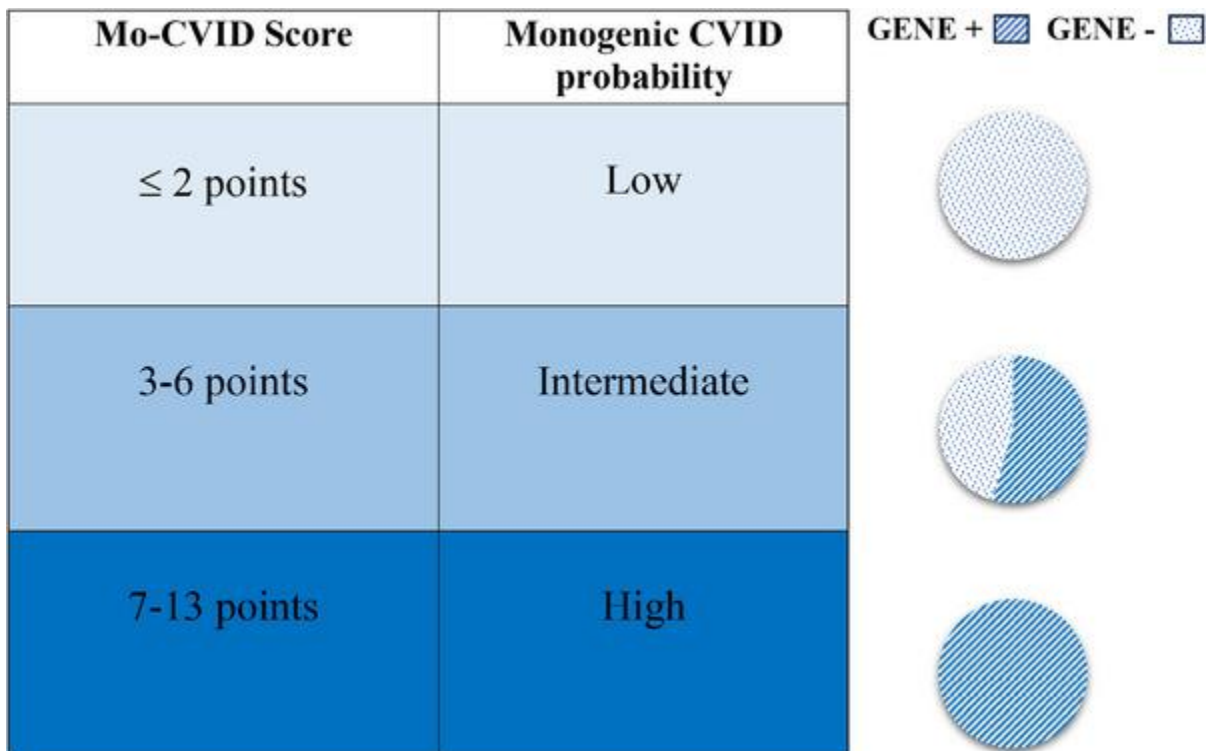


Figura 9. Probabilidad estadística según escala de puntos del score MO-CVID. Tomado de (10).

La búsqueda de una causa monogénica en CVID permite establecer conocimiento específico sobre la biología del defecto genético, su progresión y tratamiento (178). La base de datos de OMIM incluye 13 variantes genéticas causantes de CVID: *ICOS*, *TNFRSF13B*, *TNFRSF13C*, *CD19*, *CR2*, *MS4A1*, *CD81*, *IL21*, *LRBA*, *NFKB1*, *NFKB2*, *PRKCD*, y *IKZF1* (181). Cada una de estas mutaciones lleva a un fenotipo común de infecciones recurrentes e hipogammaglobulinemia; por ejemplo, los déficits de CD19 y CD81 pueden presentar glomerulonefritis de forma asociada (190). Por otra parte, el síndrome de activación de PI3K delta (APDS), causado por variantes genéticas en *PIK3CD* o *PIK3R1*, representa el conjunto de pacientes inicialmente clasificados como CVID, cuya realidad es una entidad monogénica bien definida y tratable (191). Ambos escenarios comparten fenotipos clínicos de infecciones recurrentes, hipogammaglobulinemia y autoinmunidad; sin embargo, el diagnóstico molecular de APDS permite establecer un abordaje específico por medio de inhibidores selectivos de PI3Kδ leniolisib (192).

Con respecto al fenotipo clínico de los pacientes con CVID, la mayoría de aquellos con un seguimiento de 25 años presentaban infecciones recurrentes tipo bronquitis, neumonía, sinusitis y otitis media, con pocos casos de infección por herpes zóster y enteritis

por *Giardia* (178). Dentro de los microorganismos aislados más frecuentes se encuentran los encapsulados *H influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* (193).

La desregulación inmune acompaña al 25 % de los pacientes con CVID, siendo la púrpura trombocitopenia autoinmune y la anemia hemolítica autoinmune las formas más frecuentes (178). La disbiosis intestinal que presentan los pacientes con CVID, unida a defectos en los puntos de chequeo de autoreactividad del desarrollo de la célula B, forman parte de la fisiopatología del desarrollo de esta desregulación inmune (194). Dentro de la desregulación inmune, las manifestaciones gastrointestinales conllevan una morbilidad importante y gran dificultad en el diagnóstico, pues son formas clínicas y endoscópicas de enfermedad tipo celiaquía, inflamatoria intestinal o colitis microscópica (180). Por consiguiente, la presencia de una enfermedad autoinmunitaria hematológica o de una enfermedad inflamatoria intestinal de difícil manejo orienta a realizar una evaluación interdisciplinaria para descartar una inmunodeficiencia tipo CVID (180, 195, 196).

La enfermedad granulomatosa acompaña a entre un 10 % y un 22 % de los pacientes con CVID cuya edad al momento del diagnóstico oscila entre los 18 y los 34 años (178). La afectación se da mayoritariamente a nivel pulmonar; sin embargo, puede presentarse en otros órganos, como hígado, piel, bazo y tracto gastrointestinal (197). La enfermedad granulomatosa linfocítica intersticial (GLILD) y los granulomas a nivel hepático llevan a una disminución de la supervivencia en pacientes con CVID (198). Histológicamente, los granulomas de CVID se diferencian de otras enfermedades granulomatosas por presentar más confluencia, ausencia de células multinucleadas gigantes y fibrosis (199). El principal diagnóstico diferencial en los granulomas no caseificantes de CVID es la sarcoidosis, por lo que existe un valor predictivo de pronóstico a largo plazo cuando ambas entidades conviven (200).

La búsqueda activa de neoplasias en pacientes con CVID corresponde a otro de los puntos clínicos importantes de considerar, pues los pacientes con CVID presentan un riesgo aumentado de neoplasias hematológicas y de tumores sólidos (178). Las mujeres con CVID entre los 50 y los 60 años presentan un riesgo 438 veces mayor de desarrollar linfoma, predominando el de estirpe no Hodgkin (178, 187, 201).

El tratamiento fundamental de la CVID es la terapia sustitutiva con inmunoglobulina endovenosa (IG-RT), dirigida a mantener niveles protectores de IgG y a prevenir infecciones recurrentes (202). Existen productos para administración endovenosa o subcutánea, cuya

elección depende de la preferencia del paciente. Las dosis iniciales son de 400-600 mg/kg cada 3-4 semanas en la vía endovenosa y de 100-200 mg/kg por semana en su forma subcutánea (203). En caso de necesidad de inmunomodulación con este fármaco, las dosis suelen ser de 1-2 g/kg (204), con beneficios que incluyen la regulación de los receptores Fc, la reducción de la producción de citocinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6) y la modulación de las células dendríticas y de los linfocitos B (203). Las concentraciones para pacientes con bronquiectasias esperables es de 800 mg/dL (202). Aunque son raras, las reacciones anafilácticas pueden ser ocasionadas por anticuerpos IgE anti-IgA, por lo que es necesario guardar precaución y, en ocasiones, administrar premedicación en el inicio del tratamiento con IG-RT (116, 178).

En la práctica clínica, la sustitución de Ig se acompaña de profilaxis antibiótica en casos de infecciones recurrentes; sin embargo, debe individualizarse según el perfil infeccioso y no suele estar tan bien establecida como en aquellos pacientes con EGC, donde el trimetropin sulfametoxazol es el fármaco de elección (205), acompañado de la plataforma de vacunación inactiva y la búsqueda de posibles complicaciones en órgano blanco (178).

Las complicaciones no infecciosas de CVID y su variabilidad hacen que el tratamiento sea de alta complejidad (178). Dentro de las opciones terapéuticas, los corticoesteroides se emplean como tratamiento inicial; no obstante, debido a sus múltiples efectos secundarios, se asocia una terapia ahorradora de esteroides, como azatioprina, micofenolato o sirolimus (11).

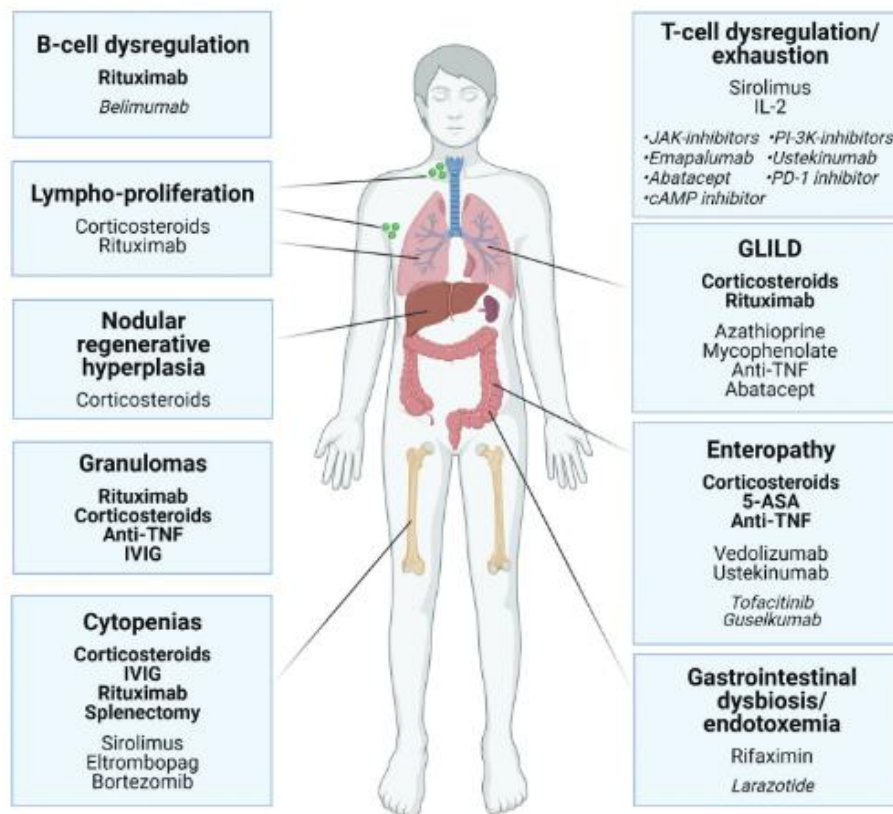


Figura 10. Fenotipo clínico de la CVID y posibles tratamientos. Tomado de (11).

Como se mencionó anteriormente, la medicina personalizada ha sido un enfoque relevante, ya que ha permitido, en pacientes con entidades monogénicas como *CTLA-4* o *APDSK*, tratamientos inhibitorios dirigidos a la vía molecular afectada, posibilitando una inmunología de precisión. (11, 170, 192, 206).

El pronóstico de vida de los pacientes con CVID suele ser bueno. Empero, se pueden llegar a presentar complicaciones no infecciosas, como linfoproliferación, autoinmunidad y malignidad, las cuales llevan a una disminución de la esperanza de vida y a un aumento de la morbilidad, por lo que es importante realizar un seguimiento estricto y un tratamiento temprano (116, 178, 187, 195, 197, 199, 202).

### Agammaglobulinemia ligada al X

La agammaglobulinemia ligada al X (XLA) es causada por mutaciones en el gen BTK y se caracteriza por la ausencia de linfocitos B CD19+ y por agammaglobulinemia (207). La BTK se expresa en todos los estadios de maduración del linfocito B excepto en las células plasmáticas, por lo que es un paso crítico en la proliferación y maduración de estas células (23). Este gen, descubierto de forma independiente por dos grupos de investigación, se localiza en el cromosoma X (Xq21.3–Xq22), lo que explica la herencia ligada al X (7, 23, 208).

Existen más de 2400 mutaciones identificadas en BTK, la mayoría de las cuales involucra de 1 a 4 pares de base (7). La incidencia de XLA es de 1:100 000 a 1:200 000 nacidos vivos, con manifestaciones de infecciones bacterianas recurrentes y ausencia casi completa de todos los isotipos de inmunoglobulinas (14, 209). Estos pacientes presentan menos del 2 % de células B CD19+ en circulación periférica (210). Tal defecto genético representa la causa más frecuente de agammaglobulinemia; sin embargo, existen formas de esta con herencia autosómica recesiva en genes como *IGHM*, *IGLL1*, *TCRF3* y algunas formas autosómicas dominantes que son el resultado de mutaciones en el gen *LRRC8A* (210).

Mutation	Inheritance pattern
BTK (85%)	X-linked
Mu-heavy chain	AR
Lambda 5	AR
Ig alpha	AR
Ig beta	AR
PIK3	AR
BLNK	AR
TCF3	AR and AD
LRRC8	AD

Tabla 7. Resumen de las mutaciones causales de agammaglobulinemia. Tomado de (7).

La edad promedio de los pacientes, según el registro de USIDNET, fue de 31.4 años, con rangos entre 1 y 66 años (211), con una media de inicio de síntomas a los 12 meses y una edad media de diagnóstico de 60 meses, lo que representa un retraso de 42

meses (14). Dado que la mayoría de estos pacientes presentan infecciones en edades tempranas, las formas adultas de XLA suelen ser diagnosticadas erróneamente como atopia o CVID, generando en estos pacientes mayor afectación en órgano blanco (212).

En los criterios diagnósticos de ESID para XLA, es posible observar cómo el inicio temprano de infecciones es un elemento esencial, lo que hace que el abordaje en adultos sea incluso más complejo (179, 213), tal y como se muestra a continuación:

- XLA definitivo: Paciente masculino con menos de 2 % de células B CD19+ y al menos alguna de las siguientes condiciones: 1) mutación en gen *BTK*; 2) ausencia de ARNm de BTK en neutrófilos o monocitos; 3) ausencia de proteína BTK en monocitos y plaquetas; 4) primos, tíos o sobrinos maternos con menos de 2 % de células B CD19+.
- XLA probable: Masculino con menos de 2 % de células B CD19+ en quien todos los siguientes criterios están positivos: 1) inicio de infecciones bacterianas recurrentes en los primeros 5 años de vida; 2) concentración sérica de IgG, IgM e IgA menor a 2 derivaciones estándar según edad; 3) ausencia de isohemaglutininas o pobre respuesta vacunal; 4) exclusión de otras causas de hipogammaglobulinemia.
- XLA posible: Masculino con menos de 2 % de células B CD19+ con exclusión de otras causas de hipogammaglobulinemia y al menos 1 de los siguientes criterios positivos: 1) inicio de infecciones bacterianas recurrentes en los primeros 5 años; 2) concentración sérica de IgG, IgM e IgA menor a 2 derivaciones estándar según edad; 3) ausencia de isohemaglutininas.

La presentación clínica de estos pacientes suele incluir infecciones bacterianas recurrentes, predominantemente en mucosas, como sinusitis, otitis media y neumonía, producto de la pobre secreción de IgA (116). Los encapsulados, como el *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, neumococo y estreptococo, representan la mayoría de los patógenos en esta enfermedad; no obstante, la asociación con encefalitis viral existe hasta en un 4.8 % de los casos de algunas cohortes (14).

Las infecciones del sistema nervioso central, como la meningitis bacteriana y la encefalitis, constituyen la principal causa de deterioro neurodegenerativo. A pesar de ello,

en XLA y otras EII se han descrito casos de neurodegeneración sin infección documentada; en estos pacientes, la disfunción de la microglía y la neuroinflamación podrían ser mecanismos causales (209).

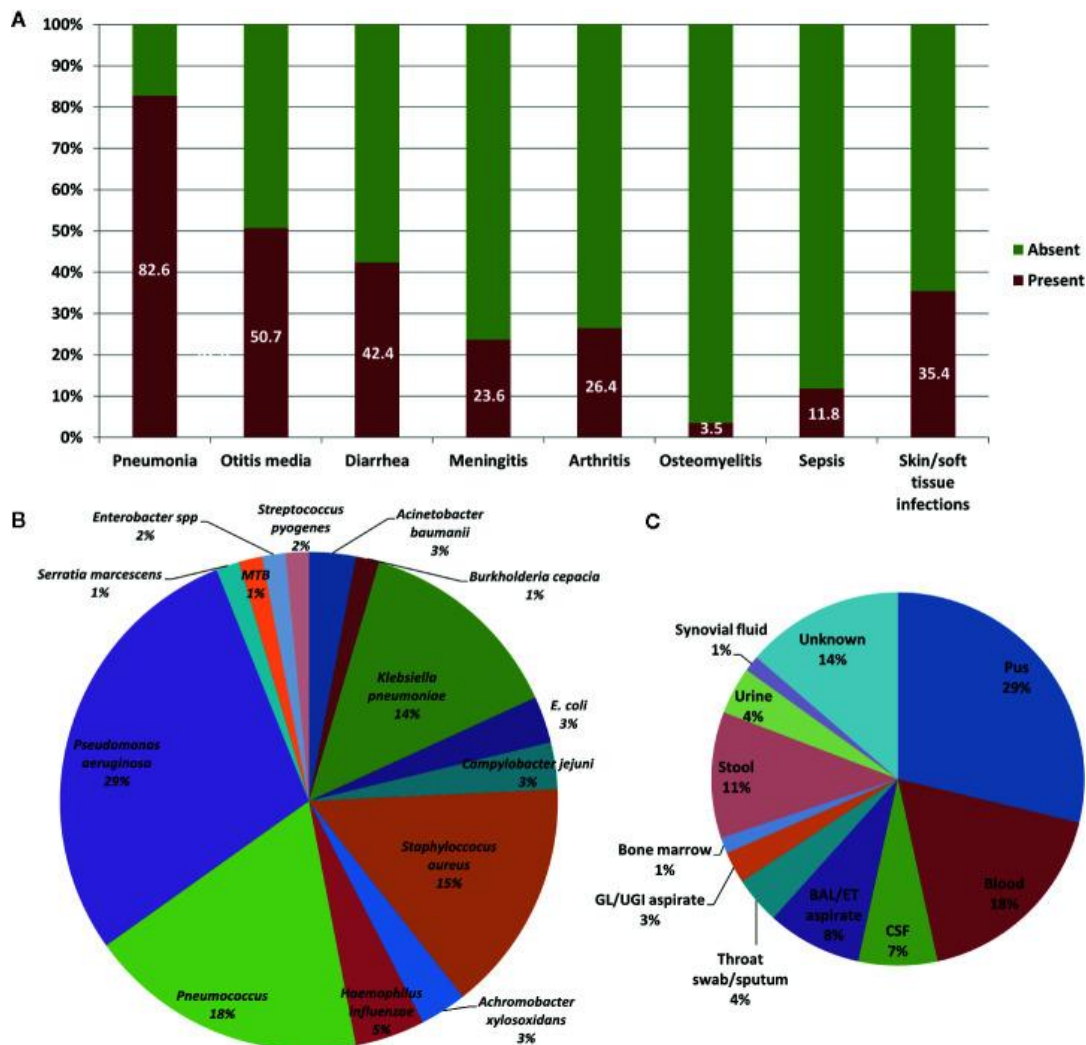


Gráfico 1. Distribución del sitio anatómico y agente infeccioso en los pacientes con XLA. Tomado de (14).

Además de las infecciones, se han descrito desórdenes de desregulación inmune en pacientes con XLA, como glomerulonefritis crónica y nefritis tubulointerstitial (209). También se han reportado formas severas de trombocitopenia, principalmente secundarias a infección; sin embargo, existen casos en adultos con XLA de PTI sin que se documente un nexo infeccioso (214).

Por último, los pacientes con XLA presentan mayor susceptibilidad al desarrollo de malignidades, principalmente adenocarcinomas gastrointestinales (tanto del tracto superior

como del inferior) y neoplasias hematológicas, como leucemia linfoblástica y leucemia mieloide agudas (209, 215).

El tratamiento fundamental de los pacientes con XLA es la administración profiláctica y terapéutica de antibióticos, así como la IG-RT (209). El trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) ha sido utilizado en pacientes con XLA de países donde resulta inviable mantener la terapia IG-RT por razones económicas, así como en aquellos con manifestaciones infecciosas graves que no responden de manera adecuada al tratamiento estándar (216–218). La terapia génica se plantea a futuro como uno de los potenciales tratamientos curativos para XLA (219).

La terapia con IG-RT ha disminuido considerablemente las comorbilidades crónicas en los pacientes con XLA; no obstante, el 40 % de ellos presenta bronquiectasias y hasta un 23 % desarrolla complicaciones crónicas no infecciosas a los 19,4 años de seguimiento (207). Por ende, aun con el tratamiento adecuado, la XLA continúa teniendo un impacto significativo en la calidad de vida y en el pronóstico a largo plazo de los pacientes, lo que vuelve indispensable un seguimiento clínico estrecho y una mayor familiarización con esta patología por parte de los médicos que atienden principalmente a personas adultas.

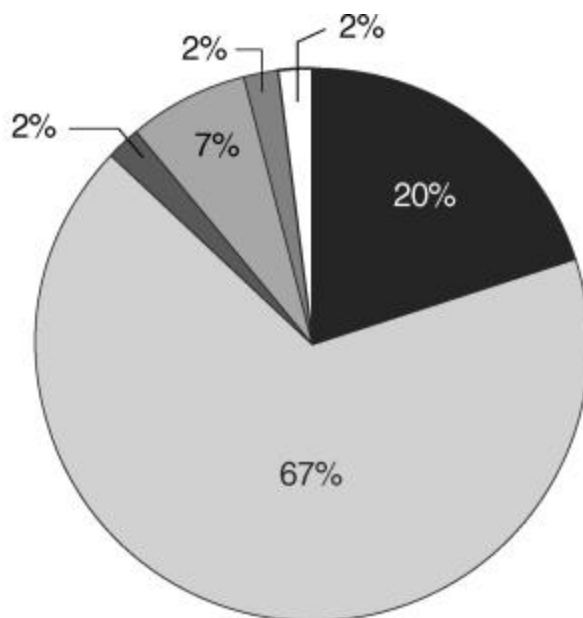
### ***Deficiencia de subclases de IgG (IgGSD)***

La observación de que los pacientes con deficiencias de subclases de IgG resultan más susceptibles a infecciones ha sido reportada desde 1968 (220, 221). Estos pacientes mantienen concentraciones de una o más subclases de IgG bajas, con un nivel total de IgG normal (116). Cada una de las cuatro subclases de IgG exhibe un perfil único de funciones efectoras respecto a la eliminación de patógenos (222). En este sentido, es posible considerar, de forma generalizada, las funciones de cada subclases de IgG de la siguiente manera (5):

- IgG1: Es la subclase más abundante, responde principalmente a antígenos proteicos y activa complemento de forma eficaz.
- IgG2: Está especializada en la respuesta frente a antígenos polisacáridos, como los de bacterias encapsuladas.
- IgG3: Es la subclase más efectiva en la activación del complemento.

- IgG4: Suele asociarse a la producción de anticuerpos en contexto alérgico y de infecciones por parásitos.

La dificultad respecto a esta patología es que no existe un consenso claro, pues se han registrado casos de pacientes con deficiencias moderadas de subclases de IgG completamente asintomáticos, así como otro grupo con infecciones graves recurrentes (223). Por otra parte, la IgGSD ha sido descrita como parte de otras inmunodeficiencias primarias graves, incluyendo la deficiencia selectiva de IgA, la deficiencia selectiva de IgM y la ataxia telangiectasia (224). No es conocida la prevalencia exacta de la deficiencia de subclases, mas, en población sana pediátrica se ha encontrado hasta un 2 % de IgG2 menor a 2 derivaciones estándar (225), y la IgGSD suele ser mayor en personas adultas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquiectasias y rinosinusitis refractaria (226). Según datos aportados por la fundación Jeffrey Modell, la IgGSD es la tercera IDP más frecuente (226). De hecho, en adultos coreanos, la IgGSD representa el fenotipo de IDP más frecuente, siendo las subclases IgG3 e IgG4 las más afectadas (15).



- |                                    |                               |
|------------------------------------|-------------------------------|
| ■ Total IgG deficiency             | ■ IgG subclass deficiency     |
| ■ Selective IgA deficiency         | ■ Selective IgM deficiency    |
| ■ Common variable immunodeficiency | □ X-linked agammaglobulinemia |

Gráfico 2. Distribución de frecuencia de las inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos. Tomado de (15).

Para el diagnóstico clínico de IgGSD, según la ESID, se deben cumplir los siguientes puntos (179):

- Infecciones bacterianas recurrentes o graves
- Concentración sérica de IgG, IgA e IgM normal
- Concentración sérica de una o más IgG bajas en dos mediciones
- Respuesta normal de anticuerpos a algunas vacunas
- Exclusión de defecto de célula T

Dentro del espectro clínico que presentan las IgGSD, se enmarcan las infecciones de tracto respiratorio alto y bajo, con presencia de autoinmunidad hasta en un 40 % de los pacientes (224, 227). Al comparar la CVID con la deficiencia selectiva de subclases de IgG (IgGSD), la primera muestra una afectación más marcada en la transición a células B de memoria, en comparación con la maduración de células B observada en pacientes con IgGSD, lo que refleja un compromiso humoral más severo en la CVID (227).

Puesto que la IgG1 representa el 65-70 % de la IgG total, es raro encontrar una deficiencia selectiva de IgG1 con un valor sérico de IgG total normal; por otra parte, la deficiencia de IgG2 se asocia con una mayor afectación en la vía respiratoria inferior y una mayor presencia de bronquiectasias (226, 227). Un hallazgo llamativo es que la deficiencia de IgG3 se ha asociado, en múltiples estudios, con un fallo en el control de HSV y herpes zóster, aunque aún no se conoce un mecanismo claro que explique esta relación (227). En el escenario de desregulación inmune pueden presentarse citopenias autoinmunes, artritis inflamatoria, síndrome de Sjögren y anemia perniciosa (15, 222, 227). La combinación de deficiencia de IgG2 e IgG4 (IgG2+4SD) muestra cierto solapamiento con el fenotipo de CVID, incluyendo casos de PTI y esplenomegalia (227).

Con respecto al tratamiento, no se debe administrar de forma rutinaria la sustitución con IgG. A pesar de esto, en aquellos pacientes con infecciones respiratorias recurrentes graves, es decir, con repercusión clínica, es necesaria la IG-RT, en conjunto con la vacunación contra herpes zóster para pacientes con deficiencia de IgG3 (227). Al observar la asociación de la IgGSD con autoinmunidad y el aumento de exacerbaciones en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), resulta evidente que las deficiencias

selectivas de IgG constituyen una inmunodeficiencia primaria con un fenotipo variable respecto a otras, por lo que su seguimiento en búsqueda de complicaciones es fundamental (15, 228).

### ***Deficiencia selectiva de IgA (SIgAD)***

Descrita inicialmente en niños con ataxia telangiectasia 1, la deficiencia selectiva de IgA representa la inmunodeficiencia más común a nivel mundial (229). Esta inmunoglobulina es la mayoritaria en el cuerpo humano y la segunda en concentración sanguínea, después de la IgG (5, 126).

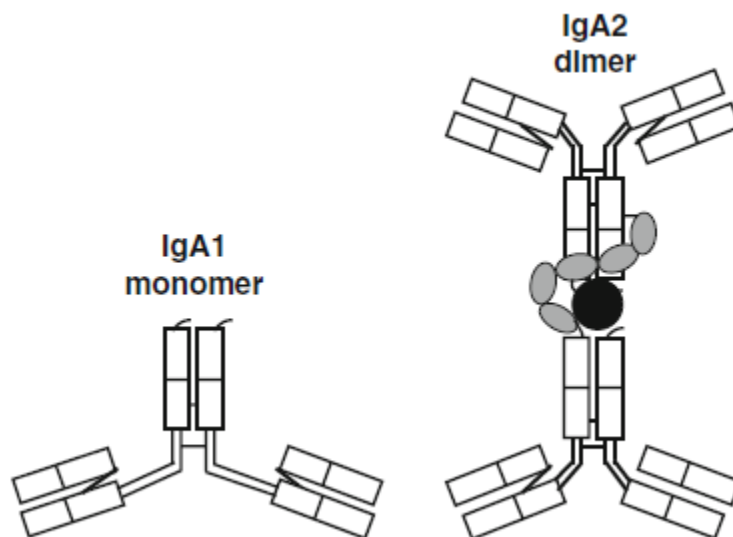


Figura 11. Formas estructurales de la inmunoglobulina A. Tomado de (12).

Su incidencia varía según la región geográfica: en España se estima en 1:163, en Brasil en 1:965 y disminuye en poblaciones asiáticas; por ejemplo, en China se ha estimado entre 1:2600 y 1:5300. Asimismo, en la población de Estados Unidos se encuentra una estimación de frecuencia de 1:223 a 1:3000 (12).

Para realizar un posible diagnóstico de SIgAD, es necesaria la presencia de las siguientes condiciones (179):

1. Al menos una de **los** siguientes **criterios**: aumento de susceptibilidad a infecciones, manifestaciones autoinmunes, afectación familiar
2. Diagnóstico posterior a los 4 años

3. Concentración sérica de IgA indetectable (menor a 7 mg/dL al ser cuantificada con nefelometría), con IgG e IgM normal
4. Exclusión de causas secundarias de hipogammaglobulinemia
5. Respuesta vacunal IgG normal
6. Exclusión de defecto de célula T

La clasificación de SIgAD ha buscado englobar los pacientes en cinco diferentes subgrupos: asintomáticos, infección menor, alergia, autoinmunidad y fenotipo grave, donde las últimas categorías suelen iniciar síntomas en la infancia (12).

La patogénesis de la SIgAD es pobremente conocida; en este contexto, se han propuestos diferentes mecanismos causales, como un defecto intrínseco en la maduración de la célula B, disminución o disfunción de la célula T colaboradora y señalización anormal de citoquinas como el TGF- $\beta$ , IL-4, IL-6 e IL-21 (230). Además, se teoriza que un defecto en la terminación de diferenciación de la célula B podría provocar una inadecuada formación de células plasmáticas productoras de IgA, pues se han descrito plasmablastos IgA+ con impedimento para convertirse en células plasmáticas productoras de IgA de vida larga (116). Adicionalmente, los pacientes con SIgAD presentan una disminución de células T regulatorias FoxP3, lo cual podría explicar la autoinmunidad observada en estos pacientes desde 1970 (230, 231).

Dentro del fenotipo clínico, estos pacientes muestran una tendencia a desarrollar infecciones sinopulmonares recurrentes, enfermedad autoinmune, desórdenes gastrointestinales y malignidad (232). La enfermedad autoinmune se presenta en un 5 a un 30 % de los pacientes, con diagnósticos como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome nefrótico y enfermedad de Hashimoto (116, 233). Otro grupo de pacientes presenta reacciones alérgicas mediadas por IgE, como eccema y asma, y asocian reacciones anafilácticas posteriores a transfusiones sanguíneas (233). Las infecciones en la SIgAD siguen el patrón de otras deficiencias predominantemente de anticuerpos; son más frecuentes en el tracto respiratorio superior, con microorganismos encapsulados, y también incluyen infecciones por *Giardia lamblia* y *Helicobacter pylori* (230). Adicionalmente, se ha demostrado un aumento del riesgo de adenocarcinoma gástrico asociado a la transformación de la lesión benigna típica de las inmunodeficiencias,

la hiperplasia nodular linfoide (NLH); por ello, se recomienda realizar endoscopias gastrointestinales de forma rutinaria (12, 230).

Respecto al manejo, no existe un tratamiento estándar establecido, y debe priorizarse la individualización de cada paciente, pues algunos con SIgAD progresaran hacia algún fenotipo CVID (12). Dentro de las principales recomendaciones se encuentra el monitoreo periódico, los antibióticos profilácticos, el tratamiento alérgico o autoinmune según condición, la vacunación contra el neumococo y, en algunos casos, la IG-RT (229, 230). Esta última resulta controversial dado el riesgo de reacción de hipersensibilidad tipo I en estos pacientes; sin embargo, cuando es necesaria por aumento de infecciones respiratorias se debe escoger aquella con la menor cantidad de IgA. Aquellos preparados con menos de 10 mg/mL se consideran seguros y son bien tolerados por pacientes con SIgAD (116).

### ***Deficiencia selectiva de IgM (SIgMD)***

La inmunoglobulina M es la principal responsable de la respuesta inicial frente a antígenos externos y también interviene en la regulación posterior y en el desarrollo de IgG de alta afinidad (234). Es el primer isotipo encontrado en la superficie celular de las células B inmaduras durante la diferenciación del linaje linfocítico (5). La inmunoglobulina M circulante está presente en plasma con una concentración de 50 mg/dL a 200 mg/dL en adultos sanos, y una vida media de 5 días (116).

La primera descripción de esta inmunodeficiencia data de 1967, cuando Hobbs y otros describieron el cuadro clínico de un niño con una meningococemia fulminante (235). Esta IDP ha sido incluida en la clasificación realizada por la IUIS desde el 2017 y desde entonces ha presentado una definición dificultosa (235, 236). No existen estudios a gran escala de pacientes con SIgMD que permitan establecer una prevalencia de la enfermedad, mas algunas clínicas de inmunología reportan entre 0.07 % y 2.1 % de pacientes con SIgMD (237). La edad de diagnóstico suele ser entre los 47.9 años, con una variabilidad de 15.3 años, y no se ha logrado determinar una fecha de inicio de los síntomas (238).

Dentro de los criterios diagnósticos, se citan (179, 239):

- Infecciones (sean invasivas o recurrentes, usualmente bacterianas)

- Concentración sérica baja de IgM con concentración normal de IgG, subclases de IgG e IgA
- Respuesta vacunal IgG normal
- Exclusión de defecto de célula T
- Exclusión de causas secundarias de hipogammaglobulinemia (infecciones, síndromes genéticos, drogas, entre otros)

Hasta la fecha no existe una base molecular para definir la SIgMD, ni un patrón de herencia demostrable; pese a ello, sí ha sido señalada una asociación entre el síndrome de delección 22q11.2 y esta IDP (8, 239). Otras anomalías cromosómicas reportadas han sido desórdenes del cromosoma 1 y 18, trisomía 18 y síndrome de Down (235).

	Disease	Mutation	Presenting signs	Additional laboratory findings*
1	Down syndrome	Trisomy 21	Recurrent URTI	-
2	COHEN syndrome	COH-1 mutation	Incidental	High serum IgE level
3	Down syndrome	Trisomy 21	Pneumonia	-
4	CHARGE syndrome	-	Pneumonia	-
5	DiGeorge syndrome	22q 11.2 deletion	Incidental	-

Tabla 8. Anomalías cromosómicas con hallazgo de deficiencia selectiva de IgM. Tomado de (8).

Al igual que ocurre en otras IDP, los pacientes con SIgMD cursan con un aumento de infecciones, autoinmunidad y malignidad (172). Algunos de los microorganismos más comunes son *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus fumigatus* y *Giardia lamblia*, muchos de los cuales expresan epítomos de fosforilcolina en paredes celulares similares a los expresados en células apoptóticas y que reconocen de forma natural la IgM (237). Las infecciones por micobacterias han sido descritas en asociación con SIgMD y estas pueden conducir a un curso clínico grave (239).

Hasta un 40 % de los pacientes cursan con enfermedades atópicas, siendo el asma y la rinitis alérgica los principales representantes en este grupo (237). En cuanto a autoinmunidad, los pacientes con SIgMD pueden presentar tiroiditis de Hashimoto,

trombocitopenia autoinmune, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, glomerulonefritis autoinmune, osteomielitis multifocal recurrente y esclerodermia (239).

La reposición con IgM constituye la terapia ideal en estos pacientes, pues en modelos murinos ha demostrado disminución de la progresión de esclerosis múltiple (240). No obstante, de momento no existen preparaciones comerciales con enriquecimiento de IgM. Considerando que el 45 % de los pacientes tienen disfunción de respuesta a anticuerpos antineumococo IgG, la IG-RT podría ser beneficiosa (237).

### ***Deficiencia específica de anticuerpos polisacáridos (SPAD)***

Esta inmunodeficiencia se caracteriza por la predisposición de infecciones a bacterias encapsuladas, y la mayoría de los reportes se han registrado en población adulta (9). La primera descripción de esta enfermedad data de 1987 y correspondió al caso de un adulto con infección recurrente de vía aérea superior e inferior, con inadecuada respuesta de anticuerpos a polisacáridos (241).

Los pacientes con esta inmunodeficiencia presentan un nivel normal de inmunoglobulinas totales, pero una inadecuada formación de anticuerpos contra antígenos específicos (242). Hasta un 8 % de los pacientes adultos con infecciones recurrentes respiratorias tienen diagnóstico de SPAD; sin embargo, no se cuenta con una verdadera prevalencia en población sana (9).

Según la ESID, los criterios para el diagnóstico de SPAD son (179):

- Infecciones recurrentes o graves bacterianas
- Concentración sérica de IgG, IgA, IgM y subclases de IgG normal
- Profunda alteración de la respuesta de anticuerpos a *S.pneumoniae*
- Exclusión de defecto de célula T

La vacuna neumocócica no conjugada de 23 serotipos es la que se utiliza generalmente para el diagnóstico clínico del SPAD; idealmente, se debe medir la respuesta

de cada serotipo de forma individual (242). Recientemente, la vacunación con *Salmonella typhi* se ha introducido como un método adicional para el diagnóstico de SPAD (242). Debido a que la respuesta inmunológica a polisacáridos no se desarrolla completamente antes de los 2 años, este síndrome debe diagnosticarse en personas mayores de esa edad (243).

La severidad del SPAD es estratificada por el número de serotipos a los cuales logran una adecuada respuesta de manera posterior a la vacunación. Existen cuatro fenotipos, los cuales se resumen en la siguiente tabla (9).

Age, years	Normal	Mild SAD	Moderate SAD	Severe SAD	Memory Phenotype SAD
2-5	≥50% of serotypes are protective and have a 2-fold increase after vaccination	Multiple serotypes are not protective or 50% do not have a 2-fold increase after vaccination	<50% of serotypes are protective	≤2 Titers are protective	Response is initially normal but becomes abnormal within 6 months
6-65 <sup>#</sup>	≥70% of serotypes are protective and have a 2-fold increase after vaccination	Multiple serotypes are not protective or 70% do not have a 2-fold increase after vaccination	<70% of serotypes are protective	≤2 Titers are protective	Response is initially normal but becomes abnormal within 6 months

Tabla 9. Abordaje para el diagnóstico de deficiencia selectiva de polisacáridos. Tomado de (9).

El fenotipo del SPAD no correlaciona de forma directa con las posibles complicaciones, pues el 25 % de los pacientes con infecciones recurrentes graves, bronquiectasias e IG-RT podrían ser clasificadas como fenotipos leves (241). Las inmunodeficiencias primarias de predominio de célula B presentan una inadecuada respuesta a anticuerpos, así como inmunodeficiencia común variable, deficiencia de 22q11, síndrome de Wiskott- Aldrich, ataxia-telangiectasia, deficiencia de NEMO, síndrome de hiper IgE, deficiencia selectiva de IgA y deficiencia de subclases de IgG (9). Asimismo, se deben descartar causas de inmunodeficiencias secundarias como la infección por virus de inmunodeficiencia humana, malnutrición proteico-calórica, inmunosupresión medicamentosa y malignidad (242). Dentro del fenotipo clínico de estos pacientes, es posible encontrar infecciones respiratorias recurrentes, así como autoinmunidad y desórdenes autoinflamatorios (241).

El tratamiento estándar de estos pacientes no se encuentra definido y depende de recomendaciones de expertos, dentro de las que se encuentran la administración de vacunas conjugadas, la aplicación de tratamiento con antibióticos profilácticos y la IG-RT

(241). Cada 12-24 meses debe considerarse discontinuar la IG-RT en aquellos pacientes con una adecuada evolución (9).

### ***Immunodeficiencia combinada de instauración tardía (LOCID)***

La inmunodeficiencia combinada de instauración tardía es una entidad diferenciada de la CVID, definida por un defecto en la producción de anticuerpos, presencia de linfopenia T CD4+ profunda e infecciones oportunistas. Algunos autores teorizan si se trata de una entidad diferenciada de la CVID (244).

Estos pacientes cursan con niveles bajos de TREC/KREC que se correlacionan con complicaciones infecciosas oportunistas, autoinmunidad y neoplasias (245). La afectación celular de linfocito T menor a 200 de CD4+ *naive* establece el diagnóstico de un LOCID (246). Al ampliar el inmunofenotipo de estos pacientes, se observa una reducción de T CD8+, así como un conteo absoluto de célula B CD19+ menor a  $50 \times 10^6 / L$  hasta en un 74 % de los pacientes (247).

Similar a otros defectos de célula T, es posible que se presenten respuestas de proliferación al mitógeno reducidas, pero no ausentes (248). No obstante, el comportamiento clínico es diferente al de otras formas de CVID, pues se presentan desenlaces fatales a pesar de manejar niveles de inmunoglobulinas semejantes (247). Esta variante de CVID debe plantearse como diagnóstico en aquellos pacientes con un panel de infecciones diferente al usual, pues el abordaje temprano y agresivo de la infección oportunista repercute en su evolución final (249).

### ***Hipogammaglobulinemias no clasificadas***

Los pacientes que presentan una combinación de hipogammaglobulinemias (IgG e IgA reducida, con o sin IgM baja), con una célula B de memoria *switched* normal o una adecuada respuesta de vacunación, se consideran como portadores de una deficiencia de anticuerpos no clasificada, al no completar los criterios diagnósticos de la ESID (179). Sin embargo, requieren de la presencia de al menos 1 de los siguientes 4 criterios (250):

- Recurrencia y gravedad de infecciones bacterianas

- Fenómeno autoinmune (especialmente citopenias)
- Linfoproliferación policlonal inexplicable
- Miembro familiar afectado

Y al menos una de las siguientes condiciones:

- Disminución marcada de al menos una (IgG total, IgG1, IgG2, IgG3, IgA o IgM)
- Falla de anticuerpos a vacunación

Lo anterior con exclusión de defecto de célula T, así como con presencia de causas secundarias de hipogammaglobulinemia.

Comparativamente, los pacientes con hipogammaglobulinemias no clasificadas presentan un perfil infeccioso similar al de aquellos con CVID, pero no desarrollan las complicaciones autoinmunitarias, la enfermedad granulomatosa ni la hepatoesplenomegalia características de esta última (251). Las hipogammaglobulinemias no clasificadas presentan un rango similar de atopia a la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, y algunos autores teorizan que esta entidad pediátrica es la antesala a un defecto no clasificado de anticuerpos (252). Es necesario hacer un esfuerzo por clasificar estos pacientes según *screening* genético y estudios de célula T y B, pues algunos de ellos sufren del fenotipo clínico de una CVID sin alcanzar sus criterios diagnósticos y, por lo tanto, esto afecta en su morbilidad y mortalidad (250).

# Capítulo III

## Capítulo III. Metodología del estudio

### Diseño de la investigación

El presente estudio utiliza la metodología de un enfoque observacional retrospectivo. En este caso, el proceso se caracteriza por la revisión de registros médicos del Hospital San Juan de Dios, correspondientes al periodo comprendido entre 2020 y 2024.

Entre las ventajas de los estudios observacionales retrospectivos se encuentra que no se realiza ninguna intervención que pueda implicar un riesgo superior al propio de la atención médica. De la misma manera, permiten realizar seguimientos en la evolución clínica de los pacientes, así como establecer posibles relaciones causales de las variables estudiadas.

Para la revisión bibliográfica que nutre la presente investigación, se procedió a la búsqueda avanzada en bases de datos digitales tales como: PUBMED, UptoDate, Google Scholar, Cochrane Library, Scielo, MEDLINE, Clinical Key, Scopus, EBSCO y Ovid. Se indagó en publicaciones sobre diagnóstico y manejo de las deficiencias predominantemente de anticuerpos, las cuales fueron seleccionadas a partir de palabras claves tales como: inmune, inmunidad, anticuerpos, inmunodeficiencia, polisacáridos, error innato de inmunidad, deficiencia, autoinmunidad, linfoproliferación e infecciones. De este modo, se dio paso a un proceso de recopilación, revisión y organización bibliográfica para el desarrollo del marco teórico.

Con respecto a la selección de los datos, se establecieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

### Criterios de inclusión

- Rango de edad: Pacientes mayores de 12 años.
- Género: No hubo distinción de género en la recolección de los datos.
- Etnia: No hubo distinción de raza.
- Poblaciones vulnerables incluidas: Embarazadas, población migrante, población indígena, personas privadas de libertad, personas con enfermedad terminal, personas con enfermedad mental, personas con discapacidad, personas hospitalizadas y adultos mayores.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes menores de 12 años.
- Pacientes portadores de alguna inmunodeficiencia secundaria comprobada.
- Pacientes cuyo expediente electrónico fuese inaccesible o que contara con menos del 50 % de la información solicitada en el cuadro de variables.

### **Viabilidad de la investigación**

La realización de esta investigación se considera como viable, pues se trata de un estudio de cohorte descriptivo, con mínima intervención en los estándares de cuidado ya establecidos para los pacientes con deficiencias predominantemente de anticuerpos.

Para el momento de ejecución del estudio, en el escenario nacional ya existía una investigación similar, la cual fue desarrollada en las clínicas de adultos de inmunodeficiencias del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia y del Hospital México (116). Asimismo, existían estudios retrospectivos desarrollados en otros países, como República Helénica, Suecia, Alemania y Estados Unidos, por mencionar algunos ejemplos (3, 4, 206). En este contexto, se consideró necesario analizar los datos del Hospital San Juan de Dios para compararlos con los del resto del mundo, visibilizar nuestro modelo de salud y abordar las limitaciones existentes, con el fin de impulsar el desarrollo de la Inmunología Clínica.

### **Participantes**

Dentro de la investigación se incluyó a todos los pacientes que recibían control en el servicio de Inmunología Clínica del Hospital San Juan de Dios por deficiencia predominantemente de anticuerpos durante el periodo comprendido entre 2020 y 2024. Se incluyó la totalidad de los pacientes con registro de esta deficiencia, por lo que no fue necesario un diseño muestral. De igual manera, se excluyeron del análisis los pacientes que fallecieron durante el periodo del estudio.

### Operacionalización de las variables

Categoría	Variable	Tipo de Variable	Descripción
<b>Grupo de inmunodeficiencia primaria</b>	Tipo de inmunodeficiencia	Cualitativa nominal	CVID, Agammaglobulinemia ligada al X (XLA), deficiencia de subclases de IgG, deficiencia específica de anticuerpos antipolisacáridos (SPAD), deficiencia selectiva de IgA, deficiencia selectiva de IgM, SPAD + deficiencia de subclases de IgG, deficiencia de subclases de IgG + deficiencia de IgA, inmunodeficiencia combinada de instauración tardía (LOCID), hipogammaglobulinemias no clasificadas.
<b>Datos sociodemográficos</b>	Edad	Cuantitativa continua	Edad del paciente en años.
	Sexo	Cualitativa nominal	Masculino / Femenino.
	Procedencia	Cualitativa nominal	Lugar de origen del paciente.
	Consanguinidad	Cualitativa nominal	Sí / No.
	Historia familiar de inmunodeficiencia	Cualitativa nominal	Sí / No.
	Año de inicio de síntomas	Cuantitativa continua	Año en que comenzaron los síntomas

	Año del diagnóstico	Cuantitativa continua	Año en que se diagnosticó la inmunodeficiencia
	Causa de mortalidad (si aplica)	Cualitativa nominal	Especificar causa si aplica.
<b>Fenotipo Clínico</b>	Sitio anatómico de infecciones	Cualitativa nominal múltiple	Pulmonar, gastrointestinal, piel, etc.
	Microorganismos aislados	Cualitativa nominal múltiple	Especificar microorganismos.
	Complicaciones de desregulación inmune	Cualitativa nominal múltiple	Hematológicas (linfoproliferación, citopenias, HLH), hepáticas, pulmonares, gastrointestinales, reumatológicas, manifestaciones cutáneas, granulomatosis.
	Neoplasias	Cualitativa nominal múltiple	Especificar tipo de neoplasia.
<b>Inmunofenotipo</b>	IgG	Cuantitativa continua	Nivel de IgG.
	IgA	Cuantitativa continua	Nivel de IgA.
	IgM	Cuantitativa continua	Nivel de IgM.

	Subclases IgG	Cuantitativa continua	IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.
	Inmunidad específica	Cuantitativa continua	IgG Sarampión, IgG Rubéola, IgG VVZ, IgG neumococo (23 cepas), IgG TT (toxoides tetánico), IgG TD (toxoides diftérico).
	Títulos isoaglutininas	Cuantitativa continua	Medición de isoaglutininas.
	Neutrófilos absolutos	Cuantitativa continua	Conteo de neutrófilos.
	Plaquetas	Cuantitativa continua	Conteo de plaquetas.
	Linfocitos totales	Cuantitativa continua	Conteo total de linfocitos.
	Citometría de flujo	Cuantitativa continua	T CD3+, T CD4+ <i>naive</i> , T CD4+ efectores de memoria central, T CD4+ efectores de memoria periférica, T CD8+ <i>naive</i> , T CD8+ efectores de memoria central, T CD8+ efectores de memoria periférica y T efectores de memoria CD45RA <sup>+</sup> (TEMRA), T CD4-CD8-, TCR gamma delta positivo, T CD4-CD8-TCR gamma delta negativo, linfocitos B absolutos, B pre-centro germinal, B memoria <i>unswitched</i> , B memoria <i>switched</i> , CD21 <sup>low</sup> .
<b>Tratamiento</b>	IG-RT (SC o IV)	Cualitativa nominal	Inmunoglobulina (subcutánea o intravenosa).

	Profilaxis antimicrobianas	Cualitativa nominal múltiple	Sí (anotar tipo) / No.
	Tratamiento inmunomodulador	Cualitativa nominal múltiple	Sí (anotar tipo) / No.

Tabla 10. Variables analizadas en el presente estudio.

La investigación de estas variables tiene como finalidad responder a los objetivos establecidos al inicio del estudio. Para ello, se prestó especial atención a cada uno de los indicadores presentados en el siguiente cuadro.

<b>Objetivo específico</b>	<b>Variable y definición conceptual</b>	<b>Indicador</b>
Describir el perfil sociodemográfico de la cohorte de pacientes con DPA en el HSJD de 2020 a 2024.	Edad Sexo Año de inicio de síntomas Año del diagnóstico Causa de mortalidad (si aplica)	Años Masculino / Femenino Fecha de inicio Fecha de diagnóstico Causa de muerte
Definir el fenotipo clínico de los pacientes con DPA del HSJD de 2020 a 2024.	Sitio anatómico de infecciones Microorganismos aislados Complicaciones de desregulación inmune Neoplasias	Lugar de infección Aislamiento detectado Sí / No Tipo de neoplasia
Establecer el inmunofenotipo completo de los pacientes con DPA en el HSJD de 2020 a 2024.	Medición de IgG Linfocitos totales Neutropenia: conteo disminuido de neutrófilos en hemograma Anemia: disminución de glóbulos rojos Citometría ampliada de subpoblaciones linfocitarias	IgG IgA IgM Subclases IgG Inmunidad específica Títulos isoaglutininas Hemoglobina Neutrófilos absolutos Plaquetas

		Linfocitos totales Subpoblaciones linfocitarias
Determinar el tratamiento establecido en los pacientes con DPA en el HSJD de 2020 a 2024.	Inmunomodulación: tratamiento terapéutico empleado para manejo de desregulación inmune Sustitución de inmunoglobulina endovenosa: colocación mensual de Ig IV debido a hipogammaglobulinemia	Antibióticos profilácticos Empleo de terapéutica inmunomoduladora Inmunoglobulina endovenosa

Tabla 11. Elaboración de objetivos y definición de variables.

### Fuentes del estudio

La revisión de los registros médicos de los pacientes se realizó a partir de los criterios de inclusión y exclusión previamente mencionados. De este modo, fue posible la recolección de datos y documentos de las variables planteadas para todos aquellos pacientes con un diagnóstico de deficiencia predominantemente de anticuerpos perteneciente al servicio de Inmunología Clínica del Hospital San Juan de Dios entre el año 2020 y el 2024.

### Sesgos posibles del estudio

Durante la recolección de datos se documentó la imposibilidad de acceder al expediente de un paciente dentro de la base de datos de casos con este tipo de inmunodeficiencia, por lo que fue excluido del estudio. Por otra parte, el manejo clínico de los pacientes registrados pudo haber sido variable, ya que los médicos tratantes cambiaron a lo largo del periodo de estudio. Además, la información clínica podría estar incompleta debido a la caída de los servidores del expediente digital durante el ciberataque a la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS). Del mismo modo, no es posible alcanzar toda la población nacional con deficiencia predominantemente de anticuerpos, ya que únicamente se realizó la revisión de los pacientes del Hospital San Juan de Dios.

### Tamaño de la muestra

La muestra corresponde al total de pacientes con diagnóstico de deficiencia predominantemente de anticuerpos del servicio de Inmunología Clínica del Hospital San Juan de Dios. De esta manera, la muestra estuvo compuesta por un total de 82 pacientes analizados.

### **Métodos estadísticos**

Para la descripción de los datos en esta investigación, se utilizó la herramienta de la estadística descriptiva como principal método para la caracterización de la cohorte. Esta estrategia permitió realizar un análisis estructurado de las variables demográficas, clínicas y epidemiológicas, mediante el cálculo de medidas de tendencia central (media, mediana), dispersión (desviación estándar, rango intercuartílico) y frecuencias absolutas y relativas, según la naturaleza de cada variable.

Para la comparación entre grupos, se recurrió a pruebas de asociación como Chi-cuadrado de Pearson y la prueba exacta de Fisher. Este abordaje permitió obtener una caracterización integral y precisa de la población del estudio, así como constituir la base para posteriores investigaciones de tipo inferencial.

### **Consideraciones éticas del estudio**

En la presente investigación se mantuvieron los principios de autonomía, justicia, beneficencia y no maleficencia, ya que los participantes no fueron sometidos a ningún tipo de terapia intervencional. A continuación, se detallan cada uno de estos principios respetados.

#### ***Principio de autonomía***

El principio de autonomía radica en la capacidad de decisión de cada individuo. En este estudio no se requirió consentimiento informado, pues el riesgo de la investigación no supera el riesgo mínimo relacionado con la atención estándar del paciente. El riesgo principal era la ruptura de la confidencialidad, por lo que se establecieron medidas para mantener el anonimato de los datos obtenidos. Cabe resaltar que estos pacientes reciben atención de forma regular en el servicio de Inmunología Clínica y no han sido coaccionados a participar ni han recibido algún tipo de atención particular por su participación en el estudio. La solicitud de exención del consentimiento no afecta de forma

negativa a los pacientes.

### ***Principio de justicia***

El principio de justicia se basa en el trato igualitario con el fin de evitar situaciones desfavorables o de discriminación de algún tipo. Esta investigación cumple con dicho principio, pues la muestra incluyó a todos los pacientes que contaban con un diagnóstico clínico de inmunodeficiencia predominantemente de anticuerpos, incluyendo población vulnerable y sin hacer ningún tipo de discriminación por factores externos.

### ***Principio de beneficencia***

El principio de beneficencia trata sobre el empleo de conductas clínicas que busquen el beneficio de los demás, sin promover intereses particulares. Este estudio cumple con dicho principio, ya que la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes permite ofrecer a la población costarricense una atención más personalizada, mejorar las terapias ya empleadas en el país y ampliar el conocimiento médico sobre estas enfermedades.

### ***Principio de no maleficencia***

El principio de maleficencia se refiere a abstenerse de realizar acciones que lleven a un resultado perjudicial para otros. Dicho principio se cumplió, ya que el riesgo de la investigación es inferior al mínimo inherente a la atención médica regular. Además, el riesgo de pérdida de confidencialidad se minimizó mediante una hoja de recolección de datos codificada con un identificador de paciente, sin incluir nombres ni números de identificación.

# Capítulo IV

## Capítulo IV. Resultados

Como parte del presente estudio, se recolectaron datos de un total de 82 pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia predominantemente de anticuerpos, correspondientes al servicio de Inmunología Clínica del Hospital San Juan de Dios, en el periodo comprendido entre 2020 y 2024. La categorización de cada uno de ellos fue realizada a partir de la clasificación de la IUIS de 2024 (140). A continuación, se representan, por medio de gráficos y tablas, los resultados estadísticos de las variables estudiadas en la presente investigación.

De la totalidad de la población estudiada, 32 pacientes presentaron inmunodeficiencia común variable, siendo el grupo mayoritario y equivalente a un 39 %. Seguidamente, se presentaron la deficiencia de subclases de IgG, con un 17 %, y la deficiencia selectiva de polisacáridos, con un 12 %. Dentro de la cohorte, la inmunodeficiencia con afectación celular se presentó en una única ocasión, lo cual corresponde a un 1.2 % de la población.

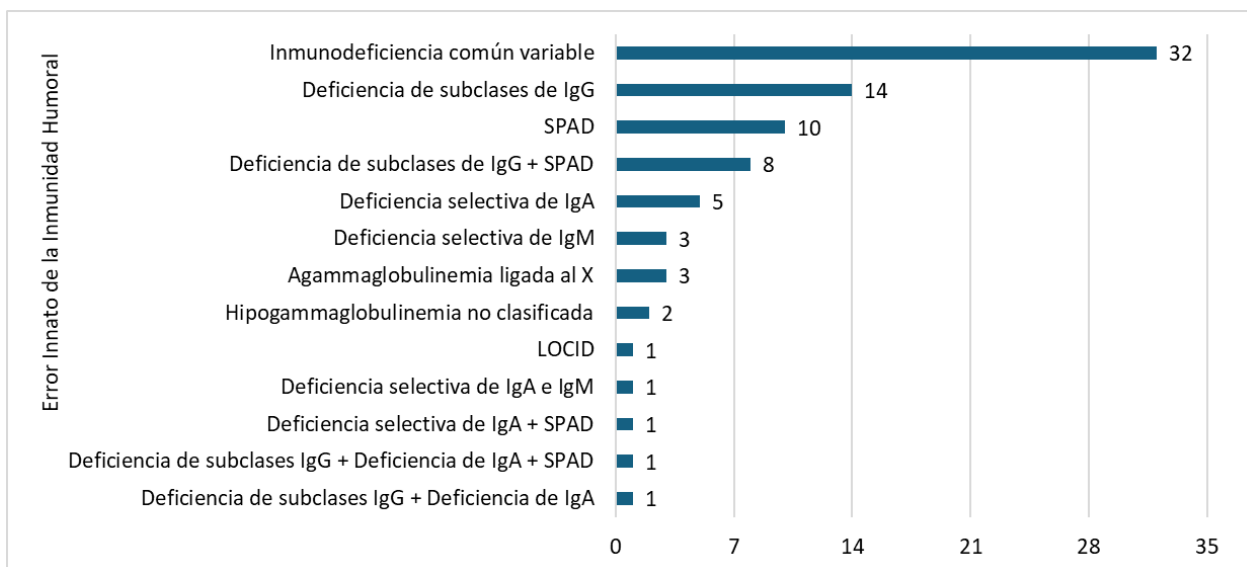


Figura 12. Distribución de frecuencias de los errores innatos de la inmunidad predominantemente de anticuerpos en el Hospital San Juan de Dios, del año 2020 al 2024.

Error innato de la inmunidad	N	%
Inmunodeficiencia común variable	32	39,0
Deficiencia de subclases de IgG	14	17,1
SPAD	10	12,2
Deficiencia de subclases de IgG + SPAD	8	9,8
Deficiencia selectiva de IgA	5	6,1
Agammaglobulinemia ligada al X	3	3,7
Deficiencia selectiva de IgM	3	3,7
Hipogammaglobulinemia no clasificada	2	2,4
Deficiencia de subclases IgG + Deficiencia de IgA	1	1,2
Deficiencia de subclases IgG + Deficiencia de IgA + SPAD	1	1,2
Deficiencia selectiva de IgA + SPAD	1	1,2
Deficiencia selectiva de IgA e IgM	1	1,2
LOCID	1	1,2
Total	82	100

Tabla 12. Distribución de frecuencias de los errores innatos de la inmunidad predominantemente de anticuerpos en el Hospital San Juan de Dios del año 2020 al 2024.

### Perfil sociodemográfico

Respecto a la variable de sexo, se encontró una mayoría femenina en la cohorte, con 56 pacientes frente a 26 hombres. Las medianas de edad fueron de 51 años en mujeres y 52.5 años en hombres, sin diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.520$ ). Se registró que un paciente tenía antecedentes familiares de errores innatos de la inmunidad en un familiar de sexo femenino, mientras que cuatro pacientes tenían antecedentes en familiares de sexo masculino. También se documentó la ausencia de consanguinidad en la población estudiada.

Variable	Femenino			Masculino			P
	N	Mediana	Rango intercuartil	N	Mediana	Rango intercuartil	
Edad	56	51.0	26	26	52.5	42	0.520*
<i>Consanguinidad</i>							
Sí	0			0			1.000*
No	56			26			*
<i>Historial familiar de errores innatos de la inmunidad</i>							
Sí	1			4			0.033*
No	55			22			*

Tabla 13. Descripción de las variables sociodemográficas de los 82 pacientes con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024.

Nota: \*estadístico obtenido por la prueba de U de Mann-Whitney-Wilcoxon. \*\* prueba exacta de Fisher

En la siguiente figura es posible observar la distribución de edad según diferentes intervalos. En la mayoría de los menores de 20 años se presenta una distribución predominante en el sexo masculino, mientras que en el grupo de mayores de 40 años predomina el sexo femenino. En el rango de mayores de 80 años no se documentó ningún paciente masculino.

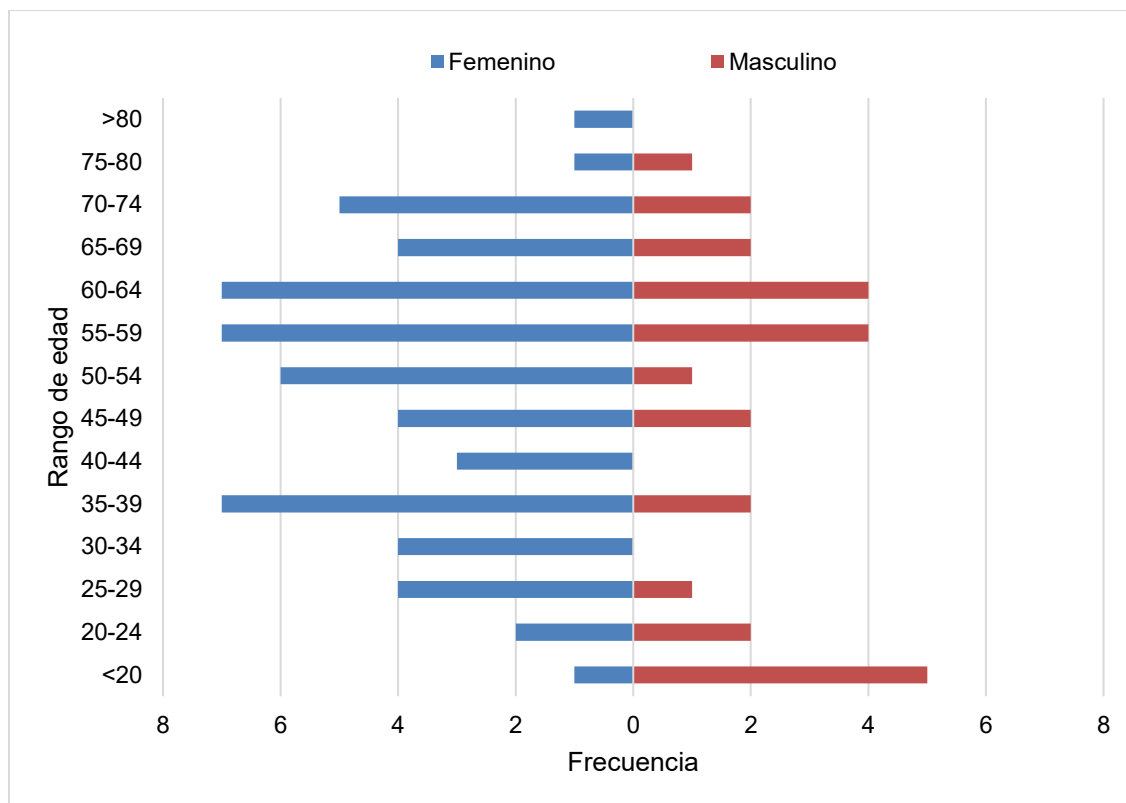


Figura 13. Distribución de las frecuencias de edad por sexo de los pacientes con errores innatos de la inmunidad, predominantemente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante los años 2020-2024.

Respecto a la procedencia geográfica de la población, se encontraron pacientes de la provincia de San José, con un N = 71; en segundo lugar, de la provincia de Cartago, con 5 pacientes; y en tercer lugar, de Alajuela, con 3 pacientes. Los cantones principales corresponden a Desamparados y Santa Ana, cada uno con 10 pacientes.

### Fenotipo clínico

En lo que se refiere a las manifestaciones clínicas, en el cuadro 14 se puede observar que el síntoma más frecuente en la cohorte de pacientes con deficiencias predominantemente de anticuerpos fue la infección, con una totalidad de 77 pacientes, equivalentes al 93.9 % de la población. En ese mismo cuadro es posible apreciar que las complicaciones de desregulación inmune representaron la segunda causa de afectación en los pacientes, con un 70.7 %, seguidas por las neoplasias secundarias al diagnóstico en un 12.2 % de los casos. Con respecto a las infecciones, se logró documentar aislamiento microbiológico hasta en un 62.2 % de los pacientes. Finalmente, la variable de mortalidad se presentó en un 7.3 % de la población analizada.

Variable	n	%
<b>Mortalidad</b>		
No	76	92,7
Sí	6	7,3
<b>Presenta algún sitio con infección</b>		
No	5	6,1
Sí	77	93,9
<b>Aislamiento microbiano obtenido</b>		
No	31	37,8
Sí	51	62,2
<b>Presencia de complicaciones de desregulación inmune</b>		
No	24	29,3
Sí	58	70,7
<b>Neoplasia secundaria al diagnóstico</b>		
No	72	87,8
Sí	10	12,2

Tabla 14. Frecuencias de las variables de fenotipo clínico de los 82 pacientes diagnosticados con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024.

A continuación, se procede a analizar las variables del fenotipo clínico, según el sexo. En este punto, se puede apreciar que las mujeres participantes del estudio tienen una tendencia a mayor complicación desregulatoria inmune; sin embargo, este hallazgo no logra mantener una diferencia estadística significativa respecto al escenario presente en el caso de los pacientes hombres. Asimismo, es posible observar que, para las variables clínicas analizadas, no existen diferencias significativas estadísticamente entre sexos.

Variable	Femenino		Masculino		p
	n	%	n	%	
<b>Mortalidad</b>					
No	52	63,4	24	29,3	0.624*
Sí	4	4,9	2	2,4	
<b>Presenta algún sitio con infección</b>					
No	3	6.1	2	2.4	0.650*
Sí	53	62.2	24	29.3	
<b>Aislamiento microbiano obtenido</b>					
No	21	25.6	10	12.2	0.933**
Sí	35	42.7	16	19.5	
<b>Presencia de complicaciones de desregulación inmune</b>					
No	15	18.3	9	11.0	0.468**
Sí	41	50.0	17	20.7	
<b>Neoplasia secundaria al diagnóstico</b>					
No	49	59.8	23	28.0	0.901*
Sí	7	8.5	3	3.7	

Tabla 15. Frecuencias de las variables de fenotipo clínico acorde al sexo de los 82 pacientes diagnosticados con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024.

\* prueba exacta de Fisher \*\*Chi-cuadrado de Pearson

En la cohorte analizada, la mortalidad representó un 7.3 %, siendo la principal causa de muerte el *shock* séptico, seguida por la citopenia refractaria y la cetoacidosis diabética.

Causa de muerte	Frecuencia	Porcentaje
Cetoacidosis diabética	1	16,7
Citopenia refractaria, enteritis refractaria	1	16,7
<i>Shock</i> séptico	4	66,6
Total	6	100,0

Tabla 16. Causa de muerte presentadas en la cohorte de 82 pacientes con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios,

durante el periodo 2020-2024.

En el siguiente cuadro se aprecia el retraso en el diagnóstico de los pacientes. La gran mayoría fue diagnosticada entre 2020 y 2024 y corresponde al 73.2 % de la población.

Años	Año de inicio de síntomas		Año al diagnóstico	
	n	%	N	%
1988-1991	1	1,2	0	0,0
1992-1995	2	2,4	0	0,0
1996-1999	2	2,4	1	1,2
2000-2003	3	3,7	1	1,2
2004-2007	5	6,1	4	4,9
2008-2011	9	11,0	4	4,9
2012-2015	10	12,2	4	4,9
2016-2019	18	22,0	8	9,8
2020-2024	32	39,0	60	73,2

Tabla 17. Frecuencias en el año de inicio de síntomas y el año de diagnóstico de los 82 pacientes diagnosticados con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024.

Por su parte, la Figura 14 muestra que el tiempo promedio hasta el diagnóstico varía entre 5 y casi 15 años, con un retraso menor en los pacientes diagnosticados en los últimos cuatro años.

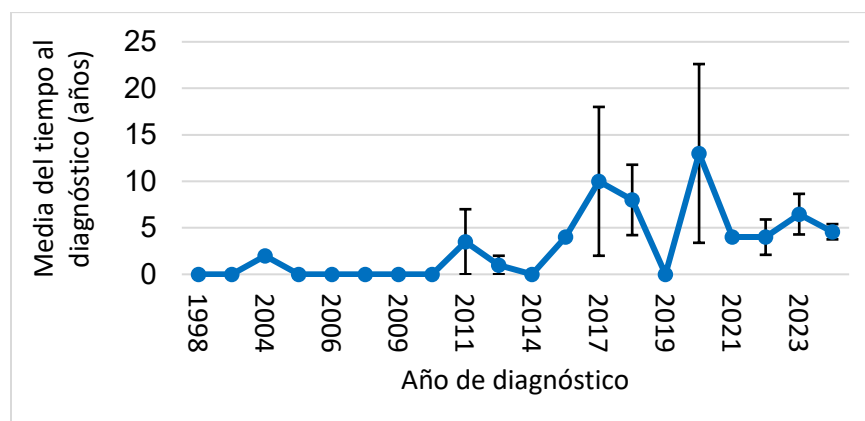


Figura 14. Media del tiempo al diagnóstico de los pacientes con errores innatos de la inmunidad, predominantemente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante los años 2020-2024.

Nota: barras negras muestran error estándar de la media.

Respecto a los primeros síntomas, la infección se presentó en un 51.2 % de los pacientes, seguida por la desregulación inmune y la linfoproliferación, tal como fue mencionado anteriormente.

Síntoma	Frecuencia	Porcentaje
Infeccioso	42	51.2
Desregulación inmune	32	39.0
Linfoproliferación	5	6.1
Mixto (infeccioso – desregulación)	3	3.7
Total	82	100

Tabla 18. Frecuencias del síntoma inicial en los 82 pacientes con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024.

Acorde al error innato de la inmunidad, se puede observar que la deficiencia selectiva de IgA y la deficiencia de subclases presentaron como principal síntoma inicial la desregulación inmune, con 4 y 6 pacientes, respectivamente. Asimismo, es posible apreciar que el fenotipo predominante en los otros EII es el infeccioso y que los síntomas linfoproliferativos representan causas raras de primer síntoma en este grupo de pacientes.

Síntoma	Deficiencia de subclases de IgG	Deficiencia de subclases de IgG + SPAD	Deficiencia selectiva de IgA	Inmunodeficiencia común variable	SPAD	p*
Infeccioso	5	5	1	15	8	0.407
Desregulación Inmune	6	3	4	13	1	
Linfoproliferación	2	0	0	3	0	
Mixto (infeccioso – desregulación)	1	0	0	1	1	
Total	14	8	5	32	10	

Tabla 19. Frecuencias del síntoma inicial acorde al error innato de la inmunidad, principalmente humoral, en los 82 pacientes atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024.

\* Chi-cuadrado de Pearson.

Además, se puede constatar que el subtipo de error innato de la inmunidad tiene una relación significativa con la presencia de infección y las complicaciones de desregulación inmune.

	Deficiencia de subclases de IgG	Deficiencia de subclases de IgG + SPAD	Deficiencia selectiva de IgA	Inmunodeficiencia común variable	SPAD	p*
<b>Mortalidad</b>						
No	14	7	5	28	10	0.419
Sí	0	1	0	4	0	
<b>Presenta algún sitio con infección</b>						
No	3	0	1	0	0	<b>0.025</b>
Sí	11	8	4	32	10	
<b>Aislamiento microbiano obtenido</b>						
No	6	3	3	12	4	0.914
Sí	8	5	2	20	6	
<b>Presencia de complicaciones de desregulación inmune</b>						
No	6	3	1	4	6	<b>0.030</b>
Sí	8	5	4	28	4	
<b>Neoplasia secundaria al diagnóstico</b>						
No	13	5	5	27	10	0.131
Sí	1	3	0	5	0	

Tabla 20. Frecuencias de las variables de fenotipo clínico acorde al error innato de la inmunidad principalmente humoral, en los pacientes atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024.

\* Prueba de Chi-cuadrado de Pearson.

En la Tabla 21 se destaca que la inmunodeficiencia común variable constituye el subgrupo con mayor sintomatología y presenta los índices más altos de mortalidad y morbilidad.

	Agammaglobulinemia ligada al X	Deficiencia de subclases de IgG	Deficiencia de subclases de IgG + Deficiencia de IgA	Deficiencia de subclases de IgG + Deficiencia de IgA + SPAD	Deficiencia de subclases de IgG + Deficiencia de IgA + SPAD	Deficiencia selectiva de IgA + SPAD	Deficiencia selectiva de IgA e IgM	Deficiencia selectiva de IgM	Hipogammaglobulinemia no clasificada	Inmunodeficiencia común variable	LOCID	SPAD	p*	
<b>Mortalidad</b>														
No	3	14	7	1	1	5	1	1	3	1	28	1	10	0,606
Sí	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	4	0	0	
<b>Presenta algún sitio con infección</b>														
No	0	3	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0,230
Sí	3	11	8	1	1	4	1	1	2	2	32	1	10	
<b>Aislamiento microbiano obtenido</b>														
No	0	6	3	0	0	3	0	0	2	1	12	0	4	0,839
Sí	3	8	5	1	1	2	1	1	1	1	20	1	6	
<b>Presencia de complicaciones de desregulación inmune</b>														
No	2	6	3	1	0	1	0	1	0	0	4	0	6	0,053
Sí	1	8	5	0	1	4	1	0	3	2	28	1	4	
<b>Neoplasia secundaria al diagnóstico</b>														
No	3	13	5	1	1	5	1	1	3	1	27	1	10	0,466
Sí	0	1	3	0	0	0	0	0	0	1	5	0	0	

Tabla 21. Frecuencias de las variables de fenotipo clínico acorde al error innato de la inmunidad, principalmente humoral, en los 82 pacientes atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024.

\* Prueba de Chi-cuadrado de Pearson.

Respecto a los sitios de infección, el tracto respiratorio es el más afectado, con un 51.9 % en mujeres y un 27.3 % en hombres, seguido por el tracto gastrointestinal, con 15.6 % y 10.4 %, respectivamente. Se identifica que las infecciones en piel, tracto genitourinario y sistema nervioso central son infrecuentes. Asimismo, no existe una diferencia estadísticamente significativa por sexo para el sitio de infección ( $p > 0,05$ ).

Sitio anatómico de infección	Femenino		Masculino		P
	n	%	n	%	
<b>Tracto gastrointestinal</b>					
No	41	53,2	16	20,8	0.322**
Sí	12	15,6	8	10,4	
<b>Oftálmico</b>					
No	52	67,5	24	31,2	1.000*
Sí	1	1,3	0	0,0	
<b>Tracto respiratorio</b>					
No	13	16,9	3	3,9	0.228**
Sí	40	51,9	21	27,3	
<b>Piel y tejidos blandos</b>					
No	39	50,6	21	27,3	0.173**
Sí	14	18,2	3	3,9	
<b>Tracto genitourinario</b>					
No	50	64,9	22	28,6	0.644*
Sí	3	3,9	2	2,6	
<b>Sistema nervioso central</b>					
No	50	64,9	23	29,9	1.000*
Sí	3	3,9	1	1,3	
<b>Tracto urinario</b>					
No	49	63,6	24	31,2	0.304*
Sí	4	5,2	0	0,0	
<b>Infección sistémica</b>					
No	48	62,3	22	28,6	1.000*
Sí	5	6,5	2	2,6	

Tabla 22. Frecuencia de los sitios anatómicos con infección acorde al sexo en los pacientes diagnosticados con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024.

\* prueba exacta de Fisher \*\*Chi-cuadrado de Pearson

Por otra parte, en lo que se refiere a cada una de las subclasificaciones de los errores innatos de la inmunidad y al sitio de infección, se evidenció que el tracto respiratorio es el más afectado por la IDCV y la deficiencia de subclases de IgG. Del mismo modo, la IDCV representa el subtipo con mayor afectación a nivel de infección sistémica, seguido por la

agammaglobulinemia ligada al X, la deficiencia de subclases y las hipogammaglobulinemias no clasificadas, cada una con un caso.

	Deficiencia de subclases de IgG	Deficiencia de subclases de IgG + SPAD	de de	Deficiencia selectiva de IgA	Inmunodeficiencia común variable	SPAD	p*
<b>Tracto gastrointestinal</b>							
No	11	8		4	20	8	0.246
Sí	3	0		1	12	2	
<b>Oftálmico</b>							
No	13	8		5	32	10	0.408
Sí	1	0		0	0	0	
<b>Tracto respiratorio</b>							
No	5	1		4	5	3	<b>0.028</b>
Sí	9	7		1	27	7	
<b>Piel y tejidos blandos</b>							
No	12	6		5	25	8	0.781
Sí	2	2		0	7	2	
<b>Tracto genitourinario</b>							
No	13	8		4	31	9	0.537
Sí	1	0		1	1	1	
<b>Sistema nervioso central</b>							
No	14	8		5	30	10	0.666
Sí	0	0		0	2	0	
<b>Tracto urinario</b>							
No	14	7		4	31	10	0.246
Sí	0	1		1	1	0	
<b>Infección sistémica</b>							
No	13	8		5	28	10	0.539
Sí	0	0		0	4	0	

Tabla 23. Frecuencias de los sitios anatómicos con infección acorde al error innato de la inmunidad, principalmente humoral, en los pacientes atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024.

\* Prueba de Chi-cuadrado de Pearson.

En relación con los sitios de infección, como se detalla en la Figura 15, se puede apreciar que la neumonía corresponde al foco infeccioso mayoritario, seguido por las infecciones de vía respiratorio superior y la diarrea crónica. Cabe señalar que se presentan infecciones infrecuentes como la uveítis granulomatosa y la coriorretinitis en un paciente de la cohorte.

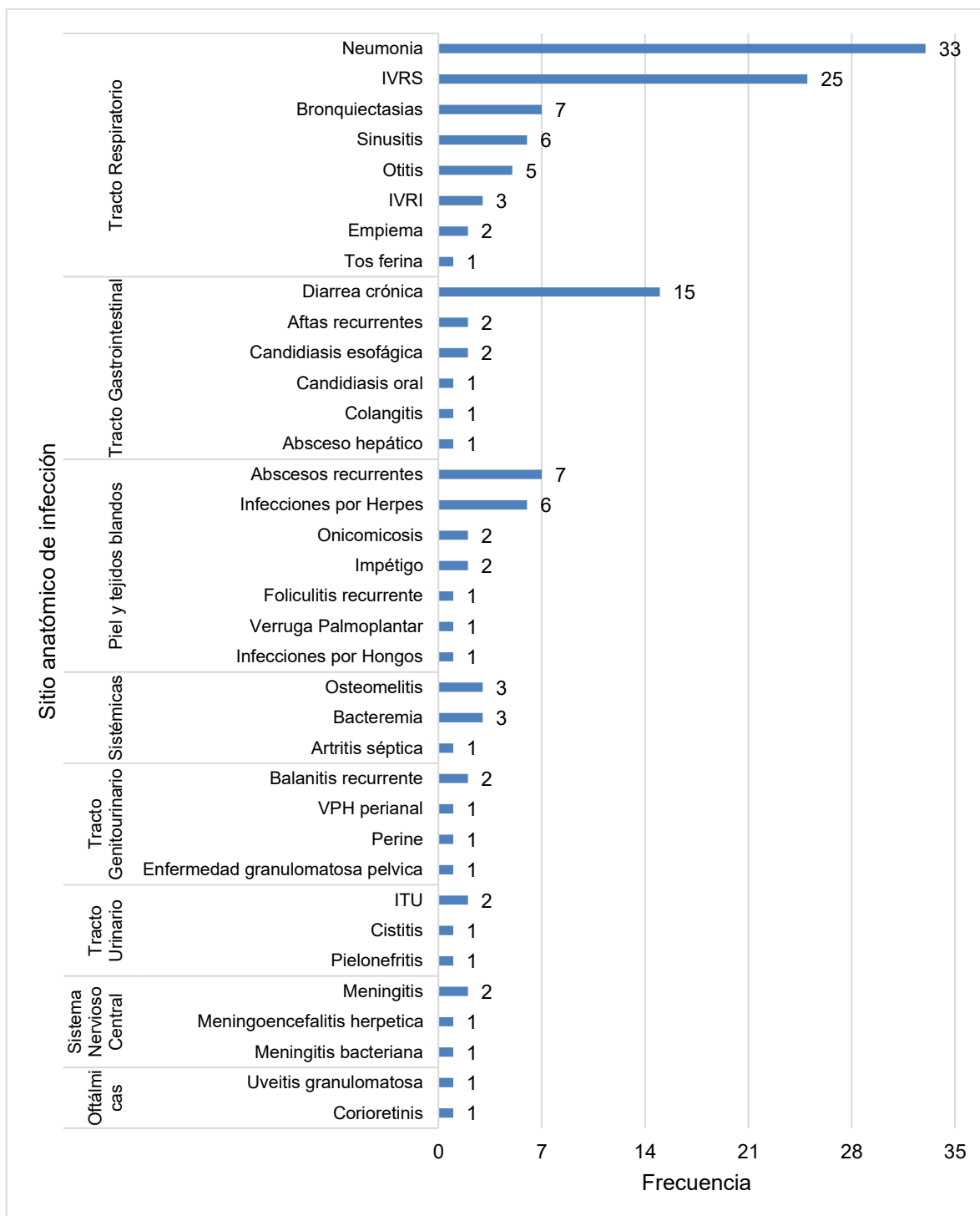


Figura 15. Frecuencia de sitios anatómicos con proceso infeccioso en los 82 pacientes con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024.

Sobre el perfil infeccioso de los pacientes con inmunodeficiencias primarias, se puede concluir que el microorganismo más frecuentemente aislado es la *Candida* sp., seguida por la *E. Coli* y el *MSSA*. La infección por CMV representa la mayoritaria en el grupo de las infecciones víricas, con 3 pacientes que presentaron infecciones prevenibles por vacunación.

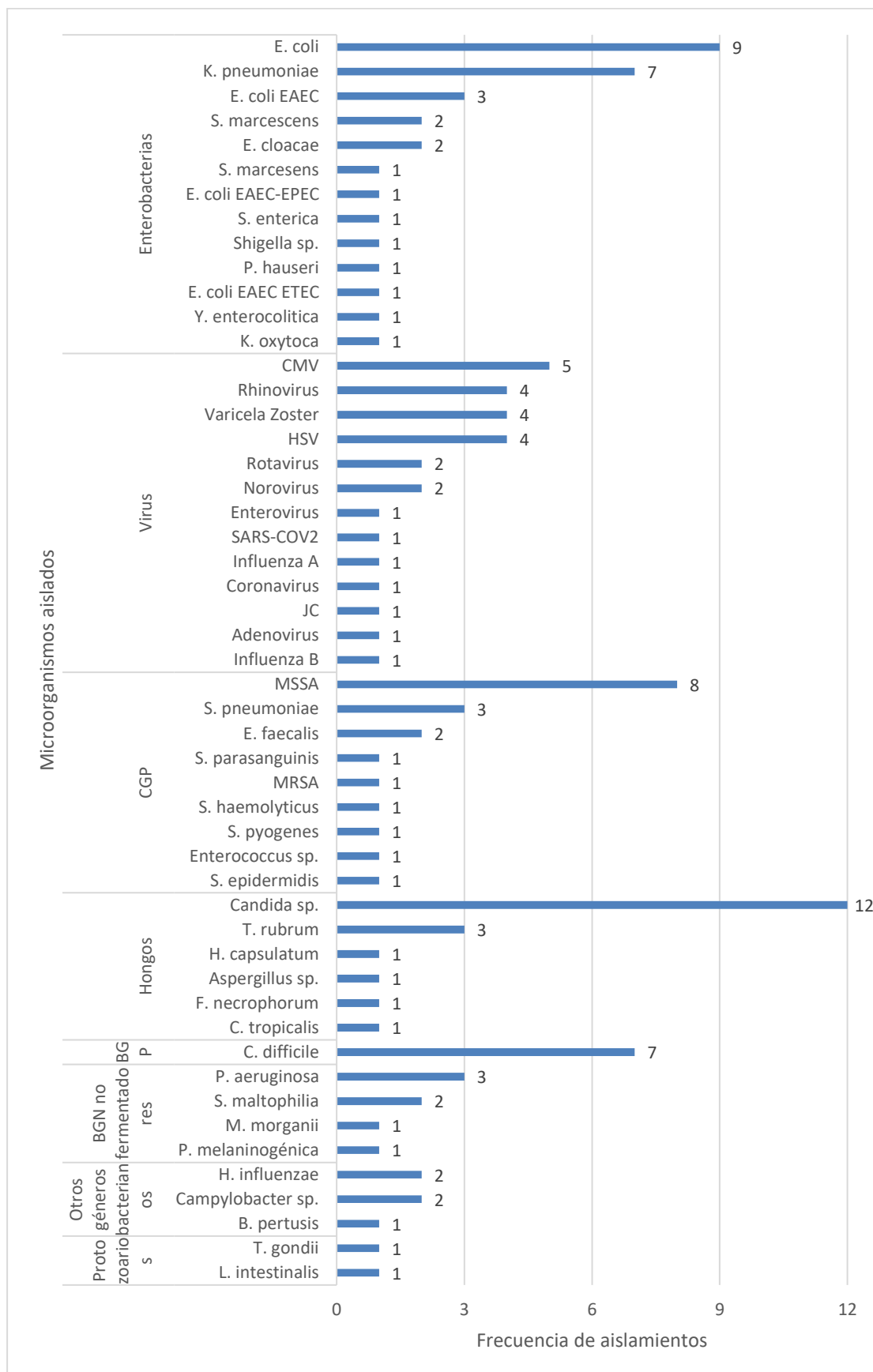


Figura 16. Frecuencia en la obtención de aislamiento y/o identificación de microorganismos en los 82 pacientes con errores innatos de la inmunidad principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024.

En la esfera de la desregulación inmune, la enteritis autoinmune representó la mayor de las complicaciones, con 32 pacientes con dicho diagnóstico, seguido por la enfermedad reumática

sistémica y la poliautoinmunidad. Las citopenias autoinmunes únicamente se presentaron en 5 pacientes de la cohorte.

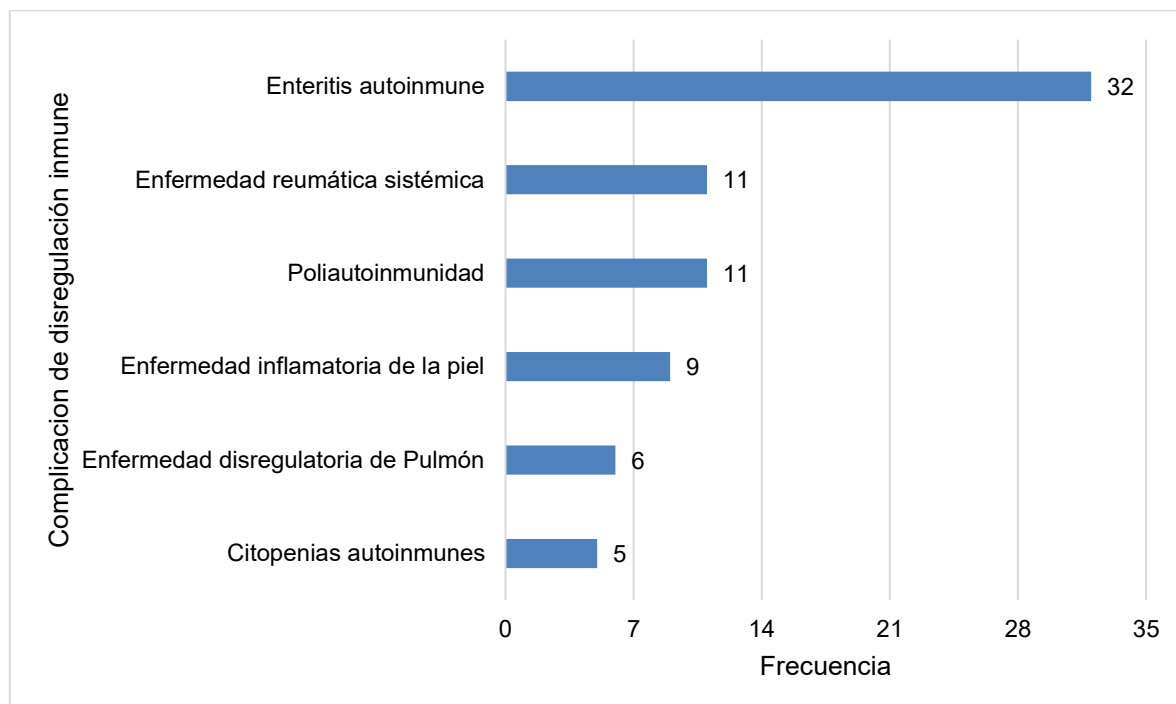


Figura 17. Frecuencia de las complicaciones de desregulación inmune en los 82 pacientes con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024.

Las neoplasias secundarias tuvieron una frecuencia menor en comparación con otros síntomas, con únicamente 10 pacientes diagnosticados. La neoplasia de índole hematológica fue la más frecuente, con 7 casos. Con una frecuencia de un caso se presentaron los pacientes con carcinoma de cabeza de páncreas, melanoma y displasia cervical. No se documentaron reportes de carcinoma pulmonar, estómago o colon en esta revisión.

	Frecuencia	Porcentaje
Linfoma no Hodgkin folicular	2	2,4
Carcinoma cabeza de páncreas	1	1,2
Displasia cervical	1	1,2
Linfoma Burkitt	1	1,2
Linfoma cutáneo vs. micosis fungoide	1	1,2
Linfoma de la zona marginal	1	1,2
Linfoma Hodgkin clásico tipo esclerosis nodular	1	1,2
Melanoma	1	1,2
Gamapatía monoclonal de significado incierto	1	1,2
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>12,0</b>

Tabla 24. Neoplasias secundarias presentadas en la cohorte de 82 pacientes, con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024.

En el análisis bioquímico de los pacientes, se estratificó el estado de las inmunoglobulinas

séricas. Casi el 50 % presentaba hipogammaglobulinemia significativa, y en el 17.1 % de los casos se observó normalización de la IgG al iniciar la terapia de sustitución con IgG. La IgM se encontró normal en el 57.3 % de la población evaluada.

Inmunoglobulina	Anormal		Normal	
	n	%	n	%
IgG	41	50.0	41	50.0
<i>Post reconstitución con IgIV</i>	0	0	14	17.1
IgA	40	48.8	42	51.2
IgM	35	42.7	47	57.3

Tabla 25. Frecuencia en el estado de inmunoglobulinas séricas (IgG, IgM e IgA), presentadas en la cohorte de 82 pacientes con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024.

En el cuadro 26 se puede constatar que existe una diferencia estadísticamente significativa del nivel de IgG según el sexo, encontrándose menor normalidad en valores de la población femenina de la cohorte. Otras valoraciones de IgA e IgM resultaron no significativas estadísticamente respecto a la variable del sexo.

Inmunoglobulina	Femenino		Masculino		p*
	N	%	n	%	
IgG					
Normal	18	22,0	9	11,0	<b>0,049</b>
Normal post RT	6	7,3	8	9,8	
Anormal	32	39,0	9	11,0	
IgA					
Normal	29	35,4	13	15,9	0,880
Anormal	27	32,9	13	15,9	
IgM					
Normal	36	43,9	20	24,4	0,061
Anormal	11	13,4	15	18,3	

Tabla 26. Frecuencia en el estado de inmunoglobulinas séricas (IgG, IgM e IgA), acorde al sexo, en la cohorte de 82 pacientes con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024.

\* prueba Chi-cuadrado de Fisher

La Figura 18 permite apreciar los valores de subclases en la cohorte. En la mayoría de los pacientes, la IgG3 e IgG4 se encontraron muy bajas, y en los casos con deficiencia de subclases, la IgG1 e IgG2 fueron los isotipos más afectados.

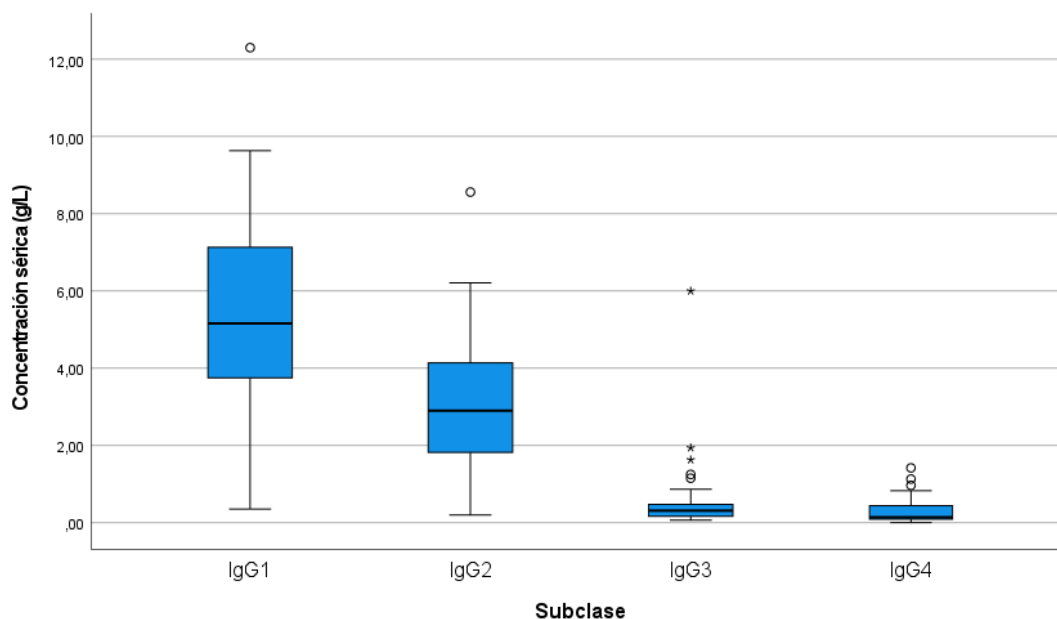


Figura 18. Concentración sérica de subclases de IgG presentadas en los pacientes con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024.

Subclase IgG	Mediana (g/L)	Rango intercuartílico	Mínimo (g/L)	Máximo (g/L)
IgG1	5.160	3.535	0.353	12.300
IgG2	2.805	2.478	0.199	8.560
IgG3	0.311	0.318	0.066	6.000
IgG4	0.139	0.359	0.004	1.420

Tabla 27. Concentración de subclases de IgG, presentadas en los pacientes con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024.

De la misma manera, en el cuadro 27 se observa que la mediana de IgG1 en los pacientes analizados es de 5.160 g/L, con rangos entre 0.353 g/L como mínimo y 12.300 g/L como máximo. En este contexto, la IgG4 se constituye como la inmunoglobulina con menor presencia en sangre, con un máximo de 1.420 g/L.

En el cuadro 28 se refleja que las alteraciones de IgG, IgA e IgM son especialmente más frecuentes en la IDCv, y que la deficiencia de subclases es el subtipo de EII que presenta menor afectación a nivel de IgG, con 13 de sus pacientes con niveles normales. La inmunoglobulina más frecuentemente reportada como anormal fue la IgA, con 33 pacientes, de los cuales 28 correspondieron al grupo de inmunodeficiencia común variable. En la inmunodeficiencia de subclases de IgG y en la SPAD, todos los casos reportaron niveles de IgG dentro del rango normal.

Inmunoglobulina	Deficiencia de subclases de IgG	Deficiencia de subclases de IgG + SPAD	Deficiencia selectiva de IgA	Inmunodeficiencia común variable	SPAD	P
<b>IgG</b>						
Normal	13	5	3	0	3	<0.001
Normal post RT	0	0	0	11	0	
Anormal	1	3	2	21	7	
<b>IgA</b>						
Normal	14	8	0	4	10	<0.001
Anormal	0	0	5	28	0	
<b>IgM</b>						
Normal	13	8	5	6	9	<0.001
Anormal	1	0	0	26	1	

Tabla 28. Frecuencia en el estado de inmunoglobulinas séricas (IgG, IgM e IgA), acorde al error innato de la inmunidad humoral, en la cohorte de 82 pacientes atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024.

En lo que respecta a la respuesta vacunal —herramienta fundamental en la inmunología—, en la Tabla 29 es posible verificar que la respuesta a polisacáridos es la mayormente afectada. Asimismo, la forma de evaluar la vacunación más utilizada fue la inmunidad a antígeno capsular del neumococo polivalente, seguida del toxoide tetánico y el toxoide diftérico.

Respuesta vacunal	Anormal		Normal	
	n	%	n	%
Respuesta general a vacunación (n=61)	35	57,4	26	42,6
Inmunidad (IgG) a sarampión (n=48)	10	20,8	38	79,2
Inmunidad (IgG) a virus rubeola (n=50)	8	16,0	42	84,0
Inmunidad (IgG) a virus varicela (n=38)	6	15,8	32	84,2
Inmunidad (IgG) a antígeno capsular de neumococo polivalente (n=57)	37	74,0	20	35,1
Inmunidad (IgG) a toxoide tetánico (n=54)	1	1,8	53	98,2
Inmunidad (IgG) a toxoide diftérico (n=52)	2	3,8	50	96,2
Títulos de isoaglutininas (n=43)	18	41,8	25	58,2

Tabla 29. Frecuencia en el estado de respuesta vacunal e isoaglutininas, presentadas en la cohorte de pacientes con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024.

A partir del cuadro anterior también se observa que la medición de respuesta vacunal a varicela fue la menos realizada en la población total, aplicada a 38 de los 61 pacientes a quienes se les realizaron pruebas de respuesta vacunal. Por otra parte, se puede constatar que, de la totalidad de pacientes analizados en la muestra, únicamente 61 presentaron realización de prueba de respuesta vacunal, lo cual equivale a un 74.3 %. De la misma manera, la frecuencia de realización de la respuesta vacunal no fue equitativa, pues no todos los pacientes analizados

presentaron medición a los antígenos totales disponibles.

Seguidamente, se procede a separar la respuesta vacunal por sexo en la siguiente tabla, donde se aprecia que ambos grupos no presentan diferencias estadísticamente significativas en este aspecto. Sin embargo, la prueba se realizó en mayor cantidad de mujeres que de hombres.

Respuesta vacunal	Femenino		Masculino		P
	n	%	n	%	
<b>Respuesta general a vacunación</b>					
<i>Anormal</i>	25	41,0	10	16,4	0.614
<i>Normal</i>	17	27,9	9	14,8	
<b>Inmunidad (IgG) a sarampión</b>					
<i>Anormal</i>	6	12,5	4	8,3	0.615
<i>Normal</i>	26	54,2	12	25,0	
<b>Inmunidad (IgG) a virus rubeola</b>					
<i>Anormal</i>	7	14,0	1	2,0	0.197
<i>Normal</i>	27	54,0	15	30,0	
<b>Inmunidad (IgG) a virus varicela</b>					
<i>Anormal</i>	5	13,2	1	2,6	0.650*
<i>Normal</i>	22	57,9	10	26,3	
<b>Inmunidad (IgG) a antígeno capsular de neumococo polivalente</b>					
<i>Anormal</i>	26	45,6	11	19,3	0.704
<i>Normal</i>	15	26,3	5	8,8	
<b>Inmunidad (IgG) a toxoide tetánico</b>					
<i>Anormal</i>	1	1,9	0	0	1.000*
<i>Normal</i>	37	68,5	16	29,6	
<b>Inmunidad (IgG) a toxoide diftérico</b>					
<i>Anormal</i>	2	3,8	0	0	1.000*
<i>Normal</i>	35	67,3	15	28,8	
<b>Títulos de isoaglutininas</b>					
<i>Anormal</i>	14	32,6	4	9,3	0.332
<i>Normal</i>	16	37,2	9	20,9	

Tabla 30. Frecuencia en el estado de respuesta vacunal e isoaglutininas acorde al sexo, presentadas en la cohorte de pacientes con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024.

\* prueba exacta de Fisher.

En el siguiente cuadro se describe la segregación de los datos de la respuesta vacunal según el error innato, donde se puede observar que la IDCV presenta una mayoría de población con una respuesta anormal a la vacunación. Mientras tanto, en el caso del SPAD, hay una diferencia estadísticamente significativa de respuesta anormal al antígeno capsular del

neumococo.

Respuesta vacunal	Deficiencia de subclases de IgG	Deficiencia de subclases de IgG + SPAD	Deficiencia selectiva de IgA	Inmunodeficiencia común variable	SPAD	P
<b>Respuesta general a vacunación</b>						
<i>Anormal</i>	1	6	0	13	10	<0.001
<i>Normal</i>	13	1	4	6	0	
<b>Inmunidad (IgG) a sarampión</b>						
<i>Anormal</i>	1	0	1	7	1	0.241
<i>Normal</i>	9	4	3	10	6	
<b>Inmunidad (IgG) a virus rubeola</b>						
<i>Anormal</i>	1	1	0	4	0	0.508
<i>Normal</i>	9	3	4	13	6	
<b>Inmunidad (IgG) a virus varicela</b>						
<i>Anormal</i>	1	0	2	3	0	0.362
<i>Normal</i>	6	2	2	11	5	
<b>Inmunidad (IgG) a antígeno capsular de neumococo polivalente</b>						
<i>Anormal</i>	1	2	1	11	5	0.002
<i>Normal</i>	5	0	3	1	0	
<b>Inmunidad (IgG) a toxoide tetánico</b>						
<i>Anormal</i>	0	0	0	1	0	0.808
<i>Normal</i>	6	2	4	10	5	
<b>Inmunidad (IgG) a toxoide diftérico</b>						
<i>Anormal</i>	0	0	0	1	0	0.779
<i>Normal</i>	6	2	4	9	5	
<b>Títulos de isoaglutininas</b>						
<i>Anormal</i>	3	1	0	11	2	0.036
<i>Normal</i>	7	5	3	4	3	

Tabla 31. Frecuencia en el estado de respuesta vacunal acorde al sexo, acorde al error innato de la inmunidad humoral, en la cohorte de pacientes atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024.

La Tabla 32 permite objetivar la cuantificación mediana de cada población celular analizada en los pacientes con errores innatos de la inmunidad. Se aprecian valores más bajos en linfocitos B conmutados, también llamados células B de memoria con cambio de clase. Adicionalmente, se percibe una gran variabilidad en los conteos absolutos de linfocitos, donde el mínimo documentado en linfocito T CD3+ fue de 400 con un máximo de 5548.

Población celular (/μL)	N	Mediana	Rango intercuartílico	Mínimo	Máximo
Neutrófilos	79	3168	2607	279	9142
Linfocitos totales	77	2229	1474	417	6944
Linfocitos T CD3+	76	1626	1070	400	5548
Linfocitos T CD4+	75	942	670	171	3215
Linfocitos T CD4+ virgen	54	380	531	7	1751
Linfocitos T CD4+ memoria central	54	524	364	121	1571
Linfocitos T CD4+ memoria periférica	54	77	103	17	429
Linfocitos T CD8+	73	614	539	74	3231
Linfocitos T CD8+ virgen	54	97	354	3	1523
Linfocitos T CD8+ memoria central	54	202	178	32	1571
Linfocitos T CD8+ memoria periférica	54	30	94	0	687
Linfocitos T CD45RA+ TEMRA	54	104	157	3	773
Linfocitos TCR gamma delta positivo	55	88	110	3	365
Linfocitos T CD4-CD8-TCR gamma delta negativo	55	28	33	3	167
Linfocitos B absolutos	75	232	283	0	1375
Linfocitos B pre-centro germinal	54	146	239	0	1187
Linfocitos B memoria no conmutados	56	33	52	0	910
Linfocitos B memoria conmutados	56	38	69	0	188
	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Plaquetas	78	260 000	83 000	82 000	568 000
Linfocitos T CD4-CD8-	11	51	54	25	121

Tabla 32. Estadística descriptiva de valores de poblaciones celulares en la cohorte de pacientes atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024.

Posteriormente, en la Tabla 33 se describe la distribución de las poblaciones celulares hematológicas entre mujeres y hombres, en células absolutos por microlitros. Respecto a las mediciones en serie blanca, como neutrófilos y linfocitos, no existe una diferencia significativa entre mujeres y hombres.

En la distribución de las subpoblaciones de linfocitos T CD4+, las fracciones vírgenes, la memoria central y la memoria periférica mostraron valores comparables entre mujeres y hombres, sin diferencias estadísticamente significativas (todos los  $p > 0.1$ ).

Respecto a las poblaciones de linfocitos T CD8+, las medianas en el subgrupo de memoria central y memoria terminalmente diferenciada presentan un conteo absoluto mayor en los hombres, aunque no llegan a alcanzar un valor estadísticamente significativo.

Por parte de la célula B, tanto en la población total como en sus subpoblaciones, pre-centro germinal, memoria no conmutada y memoria conmutada mostraron distribuciones similares entre ambos sexos, sin diferencias significativas (todos los  $p > 0.3$ ).

En conjunto, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en las poblaciones celulares evaluadas según sexo.

Población celular (/μL)	Mujeres			Hombres			P
	N	Media na	Rango intercuartí lico	N	Media na	Rango intercuartí lico	
Neutrófilos	5 4	3179	2354	2 5	2950	2787	0.9 41
Linfocitos Totales	5 2	2164	1398	2 5	2306	1671	0.3 12
Linfocitos T CD3+	5 2	1607	1126	2 4	1833	1146	0.2 43
Linfocitos T CD4+	5 1	865	670	2 4	1016	875	0.8 11
Linfocitos T CD4+ virgen	3 6	401	577	1 8	319	463	0.9 49
Linfocitos T CD4+ memoria central	3 6	512	344	1 8	543	418	0.7 20
Linfocitos T CD4+ memoria periférica	3 6	73	69	1 8	110	112	0.1 21
Linfocitos T CD8+	4 9	567	588	2 4	769	452	0.1 09
Linfocitos T CD8+ virgen	3 6	83	299	1 8	101	338	0.3 78
Linfocitos T CD8+ memoria central	3 6	162	165	1 8	242	155	0.1 74
Linfocitos T CD8+ memoria periférica	3 6	23	89	1 8	51	131	0.1 10
Linfocitos T CD45RA+ TEMRA	3 6	84	127	1 8	151	208	0.0 74
Linfocitos TCR gamma delta positivo	3 7	72	86	1 8	112	141	0.1 17
Linfocitos T CD4-CD8-TCR gamma delta negativo	3 7	23	30	1 8	44	75	0.0 55
Linfocitos B absolutos	5 2	260	281	2 3	187	183	0.3 73
Linfocitos B pre-centro germinal	3 6	156	233	1 8	142	317	0.9 93
Linfocitos B memoria no conmutados	3 8	39	52	1 8	12	44	0.4 94
Linfocitos B memoria conmutados	3 8	41	75	1 8	35	68	0.8 61
	N	Media	Desviación Estándar	N	Media	Desviación Estándar	P
Plaquetas	5 3	257 000	87 000	2 5	265 000	72 000	0.7 02

Linfocitos T CD4-CD8-	9	57	33	2	64	30	0.7 72
-----------------------	---	----	----	---	----	----	-----------

Tabla 33. Estadística descriptiva de valores de poblaciones celulares, según sexo, en la cohorte de pacientes atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024.

En la siguiente figura, se puede apreciar la distribución grafica de poblaciones linfocitarias según EII. La CVID constituye el diagnóstico con mayor afectación de célula B, con una distribución similar según todos los subgrupos de linfocitos T.

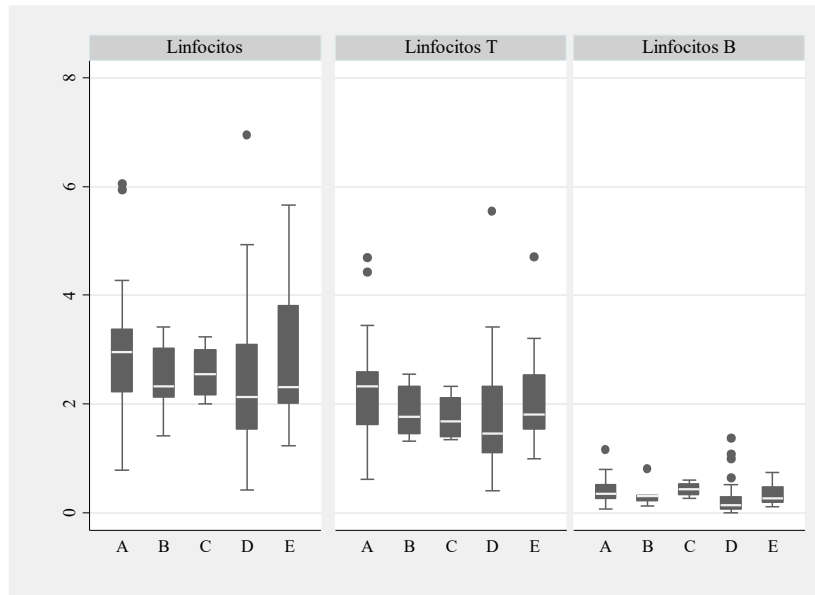


Figura 19. Conteo de linfocitos totales, linfocitos T y linfocitos B en pacientes con errores innatos de la inmunidad humoral atendidos en el HSJD entre 2020 y 2024, distribuidos según su diagnóstico: A) deficiencia de subclases de IgG, B) deficiencia de subclases de IgG asociada a SPAD, C) deficiencia selectiva de IgA, D) inmunodeficiencia común variable (CVID) y E) SPAD.

Población celular	Deficiencia de subclases de IgG		Deficiencia de subclases de IgG + SPAD		Deficiencia selectiva de IgA		Inmunodeficiencia común variable		SPAD		p*
	Mediana	RIC	Mediana	RIC	Mediana	RIC	Mediana	RIC	Mediana	RIC	
Neutrófilos (µL)	4018	3600	3813	3395	2610	2567	3560	2685	3048	1627	0,574
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> µL)	275	115	303	100	265	125	219	85	300	79	<b>0,032</b>
Linfocitos Totales (µL)	2958	1145	2326	904	2549	818	2120	1552	2306	1797	0,471
T CD3+ (µL)	2321	971	1768	871	1684	712	1448	1218	1810	986	0,320
T CD4+ (µL)	1359	649	882	377	979	404	744	543	1267	784	<b>0,028</b>
T CD4+ naive (µL)	644	677	230	172	580	139	178	411	325	560	<b>0,024</b>
T CD4+ memoria central (µL)	528	170	757	178	363	251	536	361	851	334	0,182
T CD4+ memoria periférica (µL)	87	83	90	118	47	35	55	112	119	56	0,177
T CD8+ (µL)	632	692	706	483	572	375	615	607	906	684	0,870
T CD8+ naive (µL)	102	515	79	28	376	211	57	159	97	434	0,590
T CD8+ memoria central (µL)	202	339	334	127	169	166	207	155	256	137	0,412
T CD8+ memoria periférica (µL)	28	65	53	39	22	64	68	170	36	26	0,588
T CD45RA+ TEMRA (µL)	87	128	129	36	19	21	126	180	125	88	0,196
T CD4-CD8- (µL)	61	62					29	7	51	22	0,167
TCR gamma delta positivo (µL)	94	117	97	61	134	37	58	102	89	155	0,615
T CD4-CD8- TCR gamma delta negativo (µL)	34	36	24	11	44	14	24	38	45	36	0,543
Linfocitos B absolutos (µL)	353	242	301	99	425	200	134	231	267	287	<b>0,030</b>
B pre-centro germinal (µL)	271	314	167	60	316	242	108	113	143	271	0,074
B memoria unswitched (µL)	44	48	45	19	27	51	10	65	39	32	0,700
B memoria switched (µL)	55	89	71	25	64	74	12	60	81	111	<b>0,025</b>

Nota: \* significancia obtenida mediante el estadístico de Kruskal Wallis. Se resalta en negrita la relación estadísticamente significativa entre los errores innatos de la inmunidad humorales.

Tabla 34. Conteos celulares de las subpoblaciones linfocitarias, según el error innato de la inmunidad humoral, en la cohorte de pacientes atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024.

La siguiente representación permite observar que la distribución de los linfocitos T CD4+ vírgenes difiere de manera estadísticamente significativa entre el subgrupo con deficiencia de subclases asociado a SPAD y la CVID. Por su parte, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en las subpoblaciones de memoria central ni periférica CD4+. Los recuentos de linfocitos T CD8+, así como sus subpoblaciones vírgenes y de memoria (central y periférica), no mostraron diferencias significativas entre los grupos analizados.

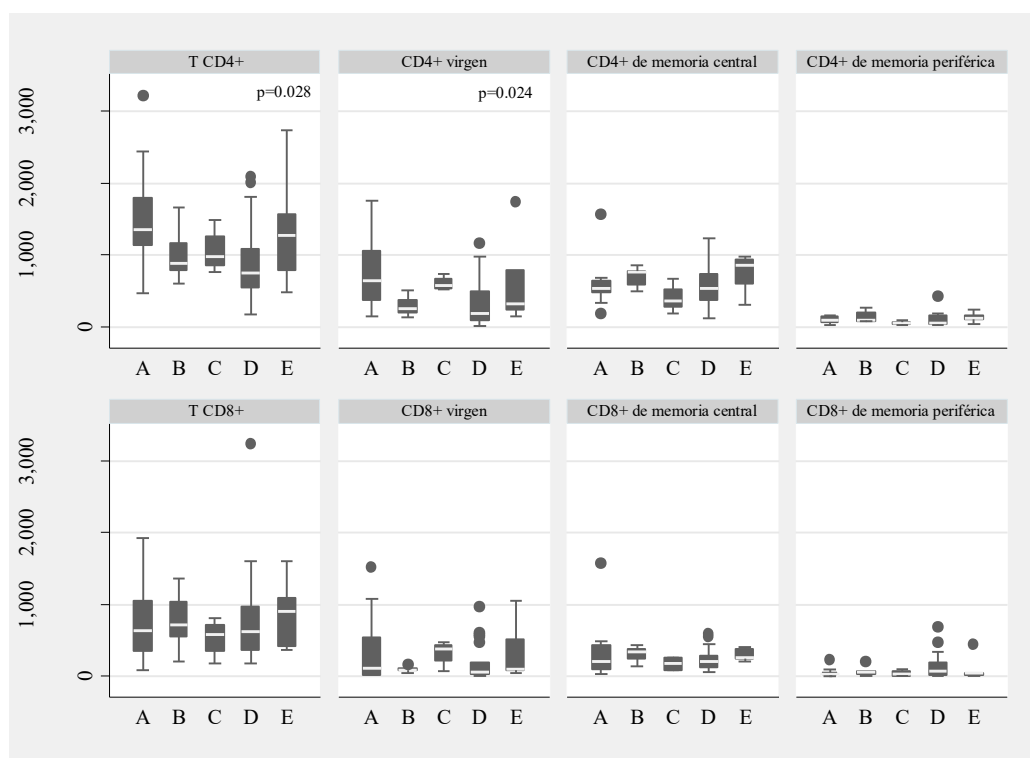


Figura 20. Conteo de linfocitos T CD4+ y CD8+, con sus respectivas subpoblaciones, en pacientes con errores innatos de la inmunidad humoral atendidos en el HSJD entre 2020 y 2024, distribuidos según su diagnóstico: A) deficiencia de subclases de IgG, B) deficiencia de subclases de IgG asociada a SPAD, C) deficiencia selectiva de IgA, D) inmunodeficiencia común variable (CVID) y E) SPAD.

En lo que respecta al conteo de subpoblaciones T expandidas (T CD45RA+ TEMRA, T CD4+CD8+, T CD4+CD8+TCR $\gamma\delta$ + y T CD4+CD8+TCR $\gamma\delta$ -), se encontró una enorme variabilidad de los grupos analizados, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas, tal y como se puede constatar en la Figura 21.

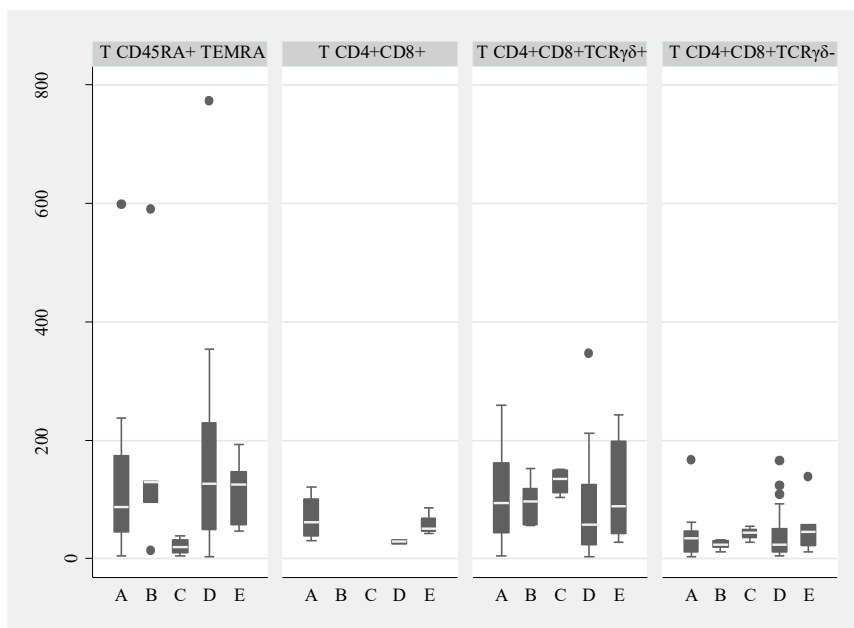


Figura 21. Conteo de poblaciones linfocitarias en pacientes con errores innatos de la inmunidad humoral atendidos en el HSJD entre 2020 y 2024, distribuidos según su diagnóstico: A) deficiencia de subclases de IgG, B) deficiencia de subclases de IgG asociada a SPAD, C) deficiencia selectiva de IgA, D) inmunodeficiencia común variable (CVID) y E) SPAD.

En el compartimento de la célula B, la distribución de conteos absolutos presentó diferencias significativas entre los grupos analizados, tanto en la célula B total como en el linfocito B de memoria conmutada. Por otro lado, las subpoblaciones B pre-centro germinal y de memoria no conmutada no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

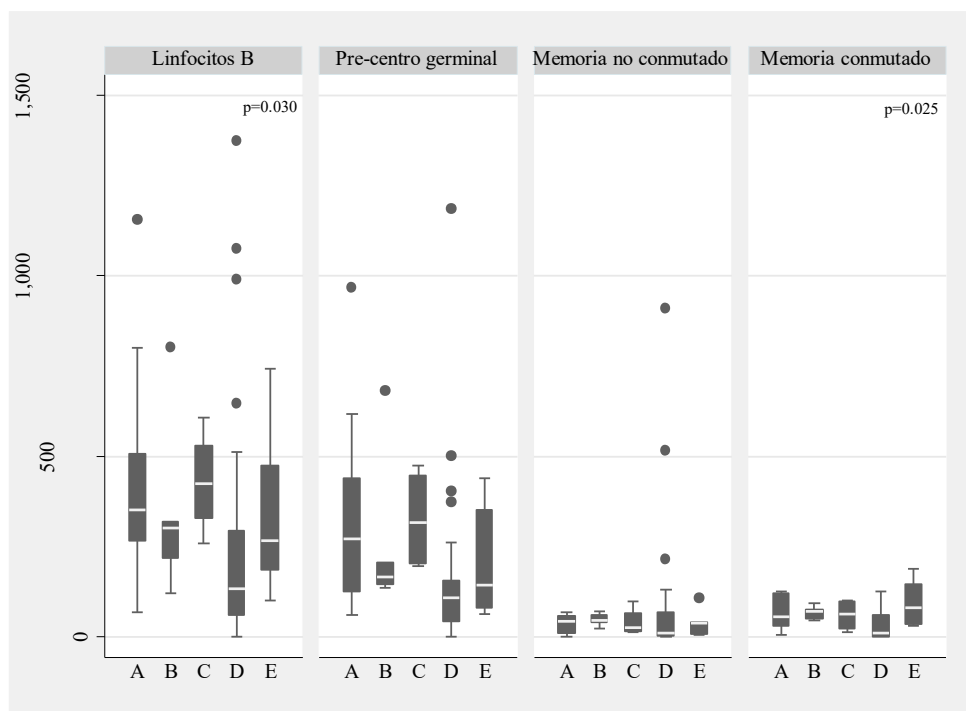


Figura 22. Conteo de poblaciones linfocitarias de estirpe B en pacientes con errores innatos de la inmunidad humoral atendidos en el HSJD entre 2020 y 2024, distribuidos según su diagnóstico: A) deficiencia de subclases de IgG, B) deficiencia de subclases de IgG asociada a SPAD, C) deficiencia selectiva de IgA, D) inmunodeficiencia común variable (CVID) y E) SPAD.

En la esfera de los tratamientos, es posible observar que la sustitución con inmunoglobulina representa la intervención más utilizada, con un 74.4 %. Seguidamente, la profilaxis antibiótica es utilizada en un 45.1 % y el tratamiento inmunomodulador, en un 42.7 %. Respecto al sexo, no existió diferencia estadísticamente significativa en cualquiera de las tres terapias analizadas, como se puede observar en la Tabla 34.

Terapia	Presente		Ausente	
	n	%	N	%
Reconstitución con inmunoglobulina IgG	61	74,4	21	25,6
Profilaxis antimicrobiana	37	45,1	45	54,9
Tratamiento inmunomodulador	35	42,7	47	57,3

Tabla 35. Frecuencias en la administración de terapia, presentadas en la cohorte de pacientes, con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024.

Terapia	Femenino		Masculino		P
	N	%	n	%	
<b>Reconstitución con inmunoglobulina IgG</b>					
<i>Presente</i>	41	50,0	20	24,4	0.720
<i>Ausente</i>	15	18,3	6	7,3	
<b>Profilaxis antimicrobiana</b>					
<i>Presente</i>	24	29,3	13	15,9	0.545
<i>Ausente</i>	32	39,0	13	15,9	
<b>Tratamiento inmunomodulador</b>					
<i>Presente</i>	27	32,9	8	9,8	0.137
<i>Ausente</i>	29	34,5	18	22,0	

Tabla 36. Frecuencias en la administración de terapia acorde al sexo, presentadas en la cohorte de pacientes, con errores innatos de la inmunidad, principalmente humoral, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo 2020-2024.

Por último, el trimetropin-sulfametoxazol (TMP-SMX) representa la terapia profiláctica más utilizada, ya que fue indicada en 24 pacientes. Mientras tanto, el fluconazol, la claritromicina y el aciclovir fueron indicados en una totalidad de 4 pacientes, dato observable en la Figura 23.

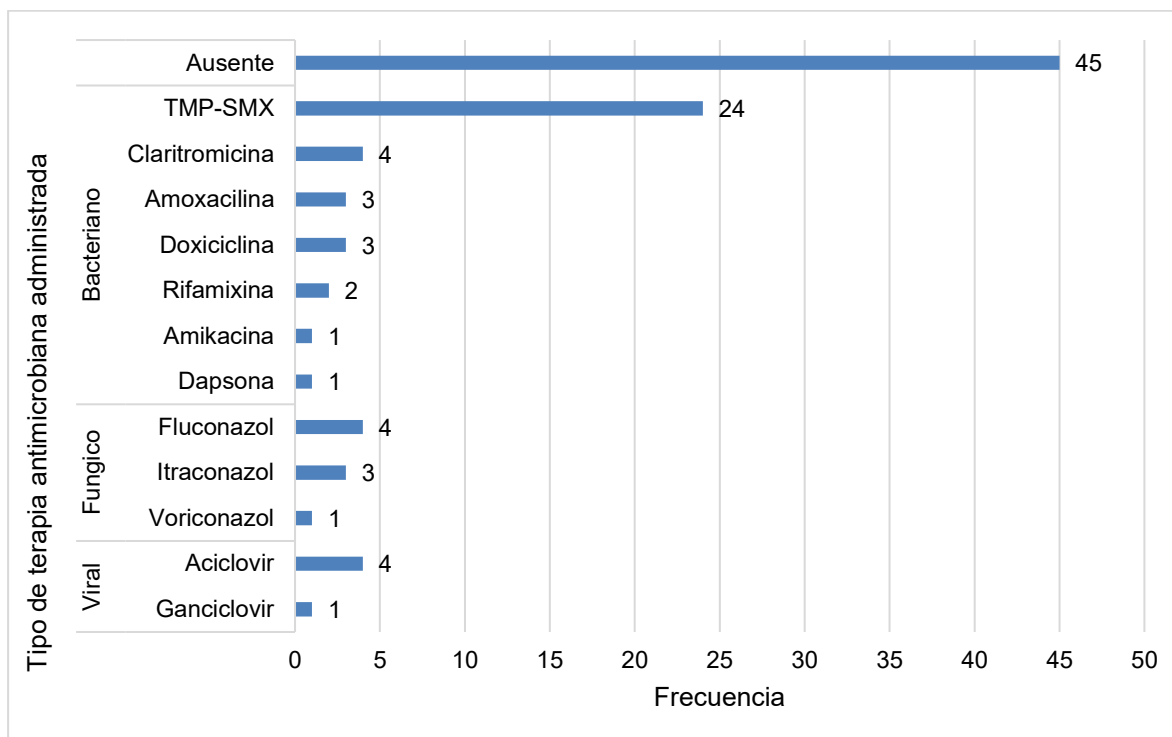


Figura 23. Distribución del uso de terapias antimicrobianas en pacientes con inmunodeficiencias humorales atendidos en el Hospital San Juan de Dios (2020-2024).

En el análisis de los agentes de inmunomodulación indicados en la cohorte, el utilizado de forma mayoritaria es la mesalazina, administrado en 17 pacientes, seguido por la prednisona. Cabe destacar que el uso de terapias biológicas se registró en 5 ocasiones en la totalidad de la cohorte, siendo el rituximab y el infliximab los anticuerpos más utilizados.

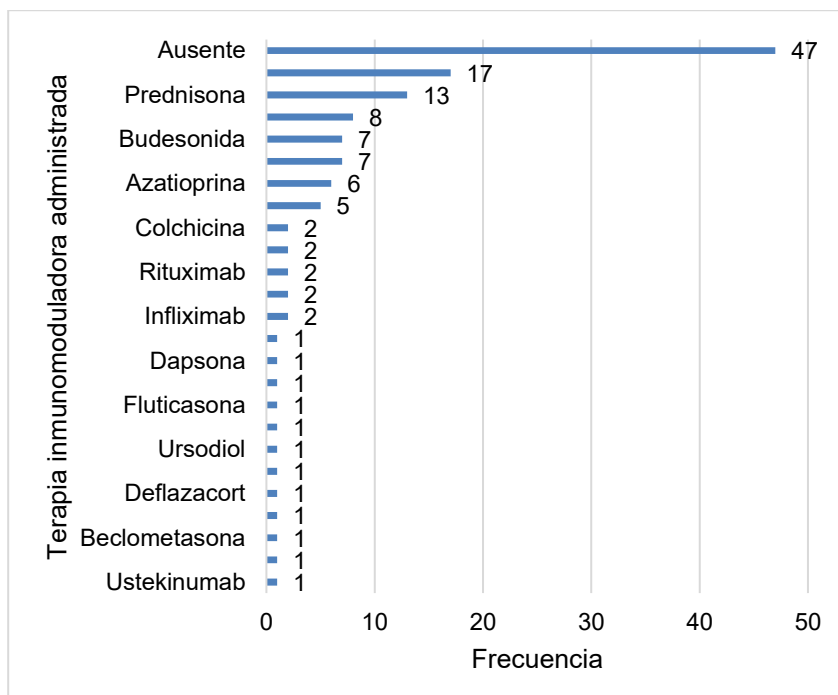


Figura 24. Distribución del uso de terapias inmunomoduladoras en pacientes con inmunodeficiencias humorales atendidos en el Hospital San Juan de Dios (2020-2024).

# Capítulo V

## Capítulo V. Discusión

El presente estudio busca retratar de forma integral la primera cohorte costarricense de defectos predominantemente de anticuerpos atendida en el Hospital San Juan de Dios, del año 2020 al 2024. Como primer dato relevante, se observa que la inmunodeficiencia común variable es el diagnóstico más frecuente en los errores innatos de la inmunidad del grupo analizado, con un 39 %, correspondiente a 32 pacientes. Esto corresponde con lo encontrado en la literatura internacional, donde la inmunodeficiencia común variable es la inmunodeficiencia sintomática más prevalente a nivel mundial (160). Posteriormente, se encontró la deficiencia de subclases, con un 17.1 %, y la deficiencia específica contra polisacáridos, con un 12.2 %.

Los diagnósticos menos frecuentes fueron la deficiencia de subclases en combinación con deficiencia de IgA, IgM o SPAD, con únicamente un paciente por cada categoría. La inmunodeficiencia combinada de inicio tardío (LOCID, por sus siglas en inglés) representó únicamente una paciente, lo cual también es coherente con lo encontrado en la literatura, donde los defectos celulares, tanto en valoración cuantitativa como cualitativa, representan la minoría de los defectos predominantemente de anticuerpos (244).

### Características sociodemográficas

De la totalidad de la muestra de 82 pacientes, un 68 % es del sexo femenino ( $n = 56$ ) y un 32 % del sexo masculino. La edad de las mujeres en esta cohorte es mayor respecto al grupo masculino, lo que coincide con la tendencia reportada en series latinoamericanas, donde las formas de inicio tardío y el predominio del sexo femenino se han atribuido a un mayor reconocimiento clínico en etapas adultas y a la presentación subclínica de las variantes leves (155–157). Cabe señalar que en la revisión realizada por Alfaro Murillo, se evidencia este mismo hallazgo de una mayoría de pacientes de sexo femenino (116).

Mientras tanto, en otras revisiones internacionales realizadas específicamente en Europa y Norteamérica se reporta una mayoría del sexo masculino; sin embargo, muchas de estas poblaciones son pediátricas y no incluyen pacientes adultos, en los que predominan formas más leves de las expresiones típicas de la enfermedad. De la misma manera, en la población analizada se encontraron defectos ligados al X, como la agammaglobulinemia ligada al X, lo que genera el fenómeno de que en los hombres las edades de diagnóstico sean más tempranas. Este hallazgo se observó en el presente estudio en comparación con la población femenina (19, 208).

Respecto a la ubicación geográfica de los pacientes, se pudo observar que la mayoría de los casos de diagnóstico de inmunodeficiencias primarias predominantemente de anticuerpos surgen del gran área metropolitana (GAM), especialmente de los cantones de Santa Ana, Desamparados y Escazú, en los que se engloban 28 pacientes. Por otra parte, se contó con representación de 6 de las 7 provincias de Costa Rica; únicamente no se encontró ningún

paciente de la zona de Guanacaste. Este fenómeno es potencialmente causado por la disponibilidad de recursos que existen en la GAM, donde se concentra una mayor cantidad de centros de salud y especialistas y subespecialistas que sospechan el diagnóstico inicial de error innato de la inmunidad. En consecuencia, el diagnóstico podría retrasarse a medida que aumenta la distancia respecto a la GAM.

La cohorte refleja la distribución esperada de una población atendida en un centro de referencia nacional, lo cual refuerza la necesidad de establecer un registro nacional activo de pacientes con DPA, inexistente hasta la fecha en Costa Rica. Por lo tanto, este estudio permite iniciar un retrato del panorama local como base para comparaciones internacionales y planificación de políticas de salud pública en inmunología.

En cuanto a la variable de edad, fue posible observar que el promedio de diagnóstico de la inmunodeficiencia se situó alrededor de la quinta década de vida, con una marcada diferencia de años desde el inicio de los síntomas y el diagnóstico final, con una media de tiempo de retraso superior a los cinco años. Esta proporción significativa de pacientes con un retraso de diagnóstico es concordante con lo encontrado en el registro de pacientes de Latinoamérica, donde el tiempo al momento del diagnóstico varía entre cuatro y ocho años (116, 158).

La demora diagnóstica es multifactorial. Se ve influida por la inequidad en la distribución de recursos conforme aumenta la distancia del centro del país, la limitada cantidad de inmunólogos clínicos a nivel nacional y el acceso restringido a pruebas moleculares, las cuales suelen estar disponibles en otras especialidades; además, el marcado crecimiento en el desarrollo de la inmunología puede conllevar un desconocimiento de las otras especialidades.

Es de vital importancia señalar que el retraso en el diagnóstico forma parte de las principales determinantes de morbilidad de los pacientes. Cada afectación en órganos blancos, como pulmón e hígado, aumenta la dependencia de los pacientes, la necesidad de intervenciones avanzadas e incluso la prolongación de la permanencia hospitalaria (160, 253). En la presente investigación se obtuvo una cohorte de pacientes adultos jóvenes, los cuales constituyen una pieza clave en el desarrollo de la sociedad y, por consiguiente, el diagnóstico de la enfermedad debe ser oportuno para evitar una afectación en su funcionalidad.

Un hallazgo discordante respecto a la literatura internacional fue la ausencia de consanguinidad en todos los pacientes. En general, a menor frecuencia de un defecto monogénico, mayor es la influencia de la consanguinidad en su aparición (13). Por ejemplo, en un estudio reciente un 33.1 % de errores innatos de la inmunidad fueron descubiertos en pacientes de la zona de Medio Oriente y el norte de África, conocida como MENA (254). Dicha zona presenta rangos de consanguinidad que se sitúan entre un 20 % y un 60 %, por lo que es esperable que los pacientes presenten mayor carga de homocigosis, así como una incidencia aumentada de defectos autosómicos recesivos (255). Costa Rica es considerada, en últimas publicaciones, como una zona que presenta matrimonios consanguíneos hasta en un 4 % (13).

Sin embargo, este dato debe interpretarse con cautela, pues existen limitaciones en la atención del paciente y no se cuenta con un estudio familiar exhaustivo de cada uno de los casos registrados. Por lo tanto, esta información se obtiene únicamente de la historia clínica y no constituye una herramienta complementaria.

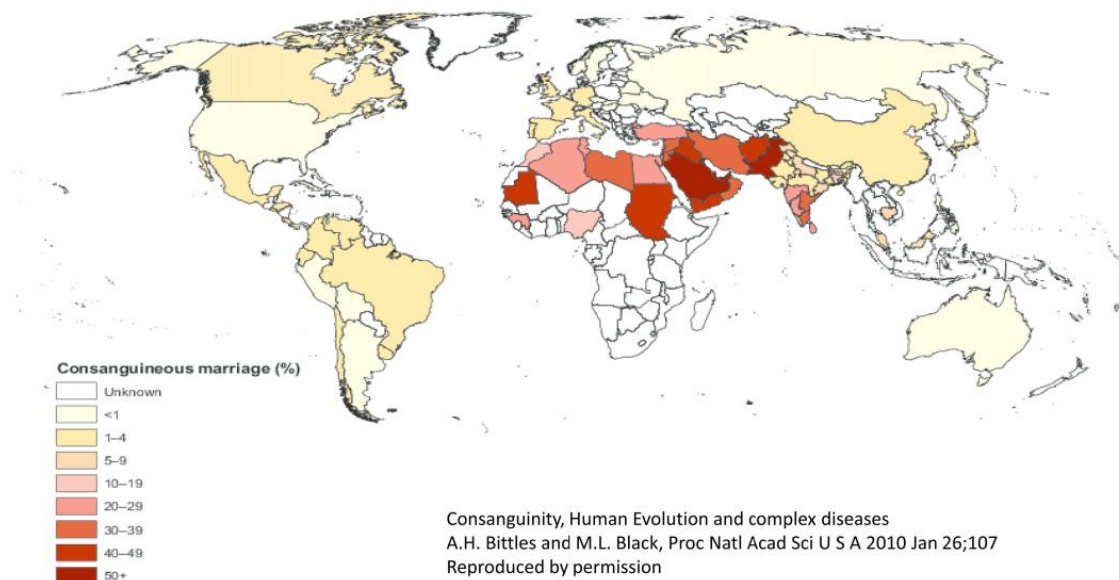


Fig. 1. Global prevalence of consanguinity.

Figura 25. Distribución de consanguinidad a nivel internacional. Modificado de (13).

En cinco pacientes se encontró la presencia de algún familiar afectado, un dato importante, pues, aunque en la población pediátrica la herencia suele presentarse de forma más rigurosa, en la población adulta la epigenética y la expresividad variable de defectos monogénicos brinda un espectro ampliado de posibles escenarios clínicos, y señala que la afectación clínica familiar puede ser diferente a la del caso índice. En este caso, llama la atención que la mayoría de los pacientes con historia familiar eran varones, lo que dirige nuevamente el énfasis hacia defectos ligados al X como causa frecuente de defectos predominantemente de anticuerpos.

### Fenotipo infeccioso

El perfil clínico más prevalente en la población analizada fueron las infecciones recurrentes, las cuales se presentaron en un 93.9 % de todos los pacientes. Este dato es reforzado por el amplio conocimiento que se tiene a nivel internacional de las infecciones recurrentes como bandera roja de inmunodeficiencias (6). Dentro de las manifestaciones infecciones recurrentes, el tracto respiratorio es el mayor afectado, seguido por la infección a nivel gastrointestinal y dermatológica. Estos hallazgos son consistentes con las cohortes evaluadas a nivel internacional, donde los pacientes con inmunodeficiencias de tipo humoral presentan infecciones sinopulmonares como el pivote, que hace sospechar la inmunodeficiencia primaria (253).

La infección más representativa de la cohorte fue la neumonía, con 33 casos, seguida por la infección de vía aérea superior, la sinusitis y la otitis, todas clásicas dentro del espectro de la DPA (3, 6). La neumonía tuvo un predominio leve en mujeres, lo que se puede explicar por el aumento en la frecuencia en la deficiencia de subclases de IgG y IDCV en este grupo, lo cual concuerda con lo encontrado en grupos latinoamericanos (116, 256). En otras infecciones, la osteomielitis y la meningitis fueron focos de infecciones presentes en la cohorte, y cuya resolución tardía representa una importante afectación a nivel de morbilidad y mortalidad.

Se obtuvo un aislamiento microbiano en un 62.2 % de los pacientes, siendo el germen más rescatado la *Candida* sp., seguida por la *E. Coli* y el *Staphylococcus aureus* meticilino sensible. Este dato contrarresta contra otros encontrados en diferentes cohortes, donde los gérmenes tipo encapsulados son los más frecuentes, como el *Streptococcus pneumoniae* y el *Haemophilis influenzae* (116, 257). Una de las posibles causas de este hallazgo es que, durante la recolección de datos, no fue señalado el sitio donde se recolectó la muestra, por lo que podría corresponder a un crecimiento de cándida en un dispositivo médico, candidiasis mucocutánea o vaginal, y no estar relacionado a infecciones invasivas por cándida, por lo que este dato debe ser analizado de forma segregada.

Por otra parte, como grupo, las enterobacterias representan la mayor afectación a los pacientes con DPA en la cohorte abordada, especialmente por *E. Coli* y *Klebsiella*, lo cual se puede explicar por medio de dos alternativas:

- La susceptibilidad a infecciones de mucosa, principalmente urinarias y gastrointestinales, producto de la falla de IgA y su función de opsonización
- Alta tasa de exposición de hospitalizaciones repetida, uso de dispositivos urológicos en pacientes y tratamiento antibióticos prolongados.

Este último punto se refuerza por la alta prevalencia de infecciones por *Clostridioides* en 7 pacientes, lo que se traduce en un uso importante de antibioticoterapia, invasiones urológicas, múltiples hospitalizaciones y estancias hospitalarias prolongadas.

A nivel del grupo de virus, se encuentra la presencia de citomegalovirus, rinovirus y varicela zóster, seguidos, en menor frecuencia, por rotavirus y norovirus, registrados en 2 pacientes. La detección de CMV representa el hallazgo más atípico en los defectos de anticuerpos; sin embargo, no se detalla la utilización de inmunosupresión o conteo molecular de replicación viral. Además de infecciones recurrentes, la desregulación es parte importante de los pacientes con DPA. Al emplear potencialmente inmunosupresión como parte del manejo, se brinda un factor de riesgo a los pacientes para infecciones por CMV. Por otra parte, el rinovirus y la varicela son típicos en los defectos de anticuerpos y no requieren de afectación celular para mostrarse en estos pacientes. Finalmente, la identificación de norovirus y enterovirus en dos pacientes resulta altamente sugestiva de afectación humoral, así como sugiere una disbiosis

asociada a hipogammaglobulinemia, fenómeno descrito en diversas series donde se ha documentado una alteración en la microbiota intestinal que perpetúa la inflamación y la pérdida de inmunoglobulinas (194, 228).

## Fenotipo desregulatorio

Dentro de las manifestaciones no infecciosas, se identificó una proporción de pacientes con complicaciones de desregulación inmune en un 70.7 % (n = 58), una frecuencia anormalmente elevada si se compara con otras cohortes analizadas a nivel internacional con énfasis en IDCV, en las que la desregulación oscila entre un 25 % y un 30 % (139, 157, 169). La complicación desregulatoria más frecuente fue la enteritis autoinmune, seguida por la enfermedad reumática sistémica y la poliautoinmunidad, con un contraste clásico de la desregulación inmune clásica con citopenias autoinmunes, enteropatía, fenómenos autoinmunes sistémicos y enfermedad granulomatosa (258).

La elevada proporción observada en este caso probablemente obedece a diversos factores; primeramente, la cohorte no se encuentra compuesta únicamente de IDCV, sino que incorpora otros defectos humorales que pueden mostrar un fenotipo inflamatorio más pronunciado. En segundo lugar, la ausencia de confirmación histológica en parte de los casos catalogados como “enteritis autoinmune” podría haber favorecido una clasificación más amplia que aquellas cohortes donde se determina únicamente por biopsia gástrica o intestinal.

No obstante, la distribución observada también es coherente con el fenotipo inflamatorio descrito en ciertas subpoblaciones de pacientes con inmunodeficiencias primarias. Estudios recientes han demostrado que la enteropatía y la enfermedad reumatológica autoinmune suelen coexistir con otras manifestaciones de desregulación, incluyendo GLILD, que representa una de las formas más características de enfermedad pulmonar inflamatoria en IDCV (177, 198, 200).

Aunque el número de pacientes con compromiso pulmonar autoinmune en nuestra cohorte fue menor en comparación con la enteritis, este hallazgo no excluye un fenotipo global de activación inmune. Por el contrario, la coexistencia de poliautoinmunidad y enfermedad reumática sistémica en un número similar de casos sugiere que la desregulación inmune en este grupo podría estar orientada preferentemente hacia el tracto gastrointestinal y el tejido conectivo, más que hacia el pulmón. Aun así, el reconocimiento de estos patrones es fundamental, ya que en otras series el desarrollo de GLILD se ha asociado a mayor riesgo de progresión de enfermedad pulmonar crónica, necesidad de inmunomodulación intensiva y un pronóstico funcional más desfavorable.

La inmunodeficiencia común variable fue el diagnóstico que mayor desregulación presentó, seguido de la deficiencia de subclases y SPAD. Los pacientes con SPAD pueden cursar con un perfil infeccioso; no obstante, cada día se documenta más en la literatura su complejidad por sus fenotipos desregulatorios, por lo que este hallazgo es esperable y concordante con la evidencia recopilada a la fecha (225).

Respecto a la deficiencia selectiva de IgA, a pesar de que se documenta como la inmunodeficiencia primaria asintomática más frecuente a nivel mundial, en la cohorte abordada

en este estudio, cuatro de los cinco pacientes analizados presentaron síntomas en forma de infección o desregulación inmune (230). Este resultado coincide con lo descrito en diversas series, donde un conjunto de individuos inicialmente “asintomáticos” desarrolla con el tiempo manifestaciones clínicas en forma de infección, autoinmunidad y atopia (12, 179, 230). Asimismo, se ha sugerido que una parte de estos pacientes podría representar un espectro temprano o parcial de inmunodeficiencias humorales más complejas, como la inmunodeficiencia común variable, especialmente en aquellos con hipogammaglobulinemia leve o alteraciones funcionales de los linfocitos B (160, 229). Estos hallazgos apoyan la necesidad de un seguimiento inmunológico prolongado en pacientes con deficiencia selectiva de IgA, dado el riesgo potencial de progresión o asociación con otras inmunodeficiencias primarias (257).

En conjunto, estos resultados subrayan la heterogeneidad fenotípica de la desregulación inmune en las inmunodeficiencias primarias, pues la linfoproliferación se presentó también como un síntoma inicial en cinco de los pacientes de la cohorte. Esto demuestra lo imperativo de desarrollar estrategias multidisciplinarias en el manejo de estos pacientes.

### **Fenotipo neoplásico**

Los errores innatos de la inmunidad conllevan un riesgo aumentado de neoplasias en comparación con la población sana en general, principalmente de índole hematológico y tumores sólidos (178), con un riesgo hasta 439 veces mayor de desarrollar linfoma, especialmente en mujeres entre 50 y 60 años (178, 187). Las neoplasias secundarias fueron observadas en adultos mayores, con una frecuencia mayor de linfomas dentro de los que se diagnosticaron linfoma Hodgkin clásico, no Hodgkin y Burkitt, entre otros.

En esta misma línea, llama la atención que no existió el diagnóstico de algún adenocarcinoma de estómago o pulmonar dentro de la cohorte de errores innatos de la inmunidad, lo que contrasta con la literatura. Este resultado podría ser producto del tamaño reducido de la muestra; sin embargo, sí se encontraron diagnósticos de carcinoma de páncreas, así como de displasia cervical, lo que señala que, ante cualquier nuevo síntoma, es necesario descartar la presencia de neoplasia oculta, aunque se presente en un sitio no típico para las inmunodeficiencias primarias.

Seguidamente, se puede observar que la tasa de neoplasias secundarias no mostró diferencias significativas entre los grupos según el diagnóstico, pero la mayoría de los casos se concentraron nuevamente en la IDCV, lo que concuerda con distintos grupos de trabajo que mencionan el riesgo aumentado de neoplasias en la IDCV. Dentro de los mecanismos causales de este riesgo se encuentran la inflamación crónica, la falla en vigilancia inmunológica y las alteraciones madurativas de célula B (193, 195).

En síntesis, nuestros hallazgos coinciden con lo descrito en la literatura, donde la IDCV se reconoce como el fenotipo con mayor vulnerabilidad de presentar complicaciones neoplásicas,

especialmente linfomas. Este patrón refuerza la necesidad de una vigilancia sistemática y prolongada en estos pacientes, incorporando estrategias de detección temprana acordes con su riesgo incrementado, así como protocolos de atención multidisciplinarios.

### **Hallazgos bioquímicos e inmunofenotipo**

Una de las interrogantes planteadas en este estudio fue establecer una tipificación en el ámbito de los análisis clínicos, inicialmente con una intención descriptiva y, en caso de ser posible, realizar inferencias a partir de estos datos para orientar posibles manejos terapéuticos y el seguimiento. Uno de los primeros resultados obtenidos en este sentido corresponde a los valores de inmunoglobulinas séricas, siendo la inmunoglobulina G la más afectada. Esto coincide con la evidencia clínica, pues la IgG es el isotipo más frecuente en el ser humano y presenta la mayor actividad contra distintos microorganismos (5, 128). En una cohorte con defectos predominantemente de anticuerpos, el resultado esperable es que este valor se encuentre disminuido en aproximadamente la mitad de la población estudiada.

Por otra parte, la inmunoglobulina A se encontró alterada en un 48 %, lo cual también concuerda con lo descrito en la literatura. En el marco teórico de esta investigación se mencionan los criterios necesarios para el diagnóstico de IDCV (179), y al ser este el diagnóstico más frecuente en nuestros pacientes con deficiencias predominantemente de anticuerpos, era esperable que se presentaran estos resultados. Las alteraciones de IgM pueden estar presentes o no en pacientes con defectos de anticuerpos tipo IDCV (5, 179), por lo que nuestro análisis es concordante con la literatura al mostrar que esta inmunoglobulina se mantiene dentro del rango normal en la mayor parte de los casos.

Los pacientes con agammaglobulinemia ligada al X no presentaban valores de IgG antes de la restitución, por lo que, a pesar de que se esperaría que tuvieran los niveles más bajos de toda la cohorte, debido a la evolución prolongada de su enfermedad no fueron analizados antes de la infusión endovenosa. Suspender la terapia para evaluar su estado natural sería éticamente cuestionable, pues implicaría una reducción del mínimo de cuidado. Por este motivo, la IDCV surge como la principal inmunodeficiencia con IgG más baja y con una pobre producción de anticuerpos.

En este escenario de uso continuo de inmunoglobulina sustitutiva, debería considerarse la medición de respuestas a neoantígenos, como *Salmonella*, o anticuerpos no habituales, como los de rabia (259), los cuales, por el momento, no se encuentran disponibles en el país.

Al segregar las subclases de IgG como parte de nuestro abordaje, se encontró que la IgG2 fue la más afectada en la población estudiada. Es importante recordar que esta inmunoglobulina concentra la mayor actividad contra polisacáridos y constituye el punto clave deficiente en la inmunodeficiencia selectiva de polisacáridos, lo que concuerda con lo descrito en la literatura (241). No se encontraron valores anormalmente altos respecto a la subclase de IgG4. Este hallazgo contrasta con lo esperado según la literatura, donde los pacientes con EII presentan una mayor desregulación, que en algunos casos puede manifestarse como enfermedad

relacionada con IgG4 (206, 260).

Algo que queda evidenciado en el estudio es la falta de realización de la prueba de respuesta vacunal, donde se ejecutó únicamente a 61 de la totalidad de los pacientes, lo cual representa un 74 %. Este número puede justificarse bajo la premisa de que existen diagnósticos como la deficiencia selectiva de IgA en nuestra cohorte; a pesar de ello, este análisis debería ser un requisito fundamental en cualquier paciente que sea valorado en la consulta especializada de Inmunología Clínica. Se describe que la mayoría de pacientes con deficiencia selectiva de IgA tendrán un curso asintomático y que el diagnóstico será incidental al realizar un análisis sérico por otro motivo; sin embargo, existe parte de la población analizada que presenta mayor incidencia de autoinmunidad, así como parte del desarrollo incipiente de una inmunodeficiencia primaria más grave (194, 232).

En este mismo punto, se logra realizar análisis tanto de antígenos proteicos como polisacáridos con nuestras pruebas de respuesta vacunal, e incluso la respuesta a polisacáridos fue la más realizada en la población. Un detalle para considerar con respecto a esto es que nuestra medición corresponde a la suma de los 23 serotipos incluidos en la vacuna, sin especificar el valor individual de cada serotipo. Esto limita el análisis y dificulta la identificación de un posible SPAD (225).

Existen al menos dos escenarios en los que es nuestra responsabilidad solicitar un estudio vacunal específico para neumococo. El primero es que existe suficiente evidencia internacional de que los valores considerados como correlato de protección para ciertos serotipos no son válidos, por lo que es necesario analizarlos de forma individual y no asumir protección vacunal frente a todos los serotipos (261). El segundo escenario es que un recuento total podría no detectar un SPAD, ya que el valor global podría duplicarse por un serotipo con respuesta anormalmente alta, mientras otros serotipos permanecen en niveles no protectores. Por ello, se debe implementar de forma rutinaria la evaluación de la respuesta vacunal y, además, realizar la prueba con el mayor nivel de evidencia científica disponible, es decir, la diferenciada por serotipos.

Una de las herramientas poco utilizadas en la Inmunología Clínica es la medición de isohemaglutininas. En nuestra población se pudo recolectar en únicamente 43 pacientes del total de la muestra. Cabe recordar que las isohemaglutininas forman parte de la respuesta T-independiente en el cuerpo humano (262). La determinación de isohemaglutininas no es suficiente por sí sola para establecer una inmunodeficiencia humoral, mas sí constituye una prueba funcional valiosa, al ser menos costosa que la medición de anticuerpos específica y no requerir de una exposición previa (161). Los valores normales de isohemaglutininas son variables en la literatura, ya que dependen de la edad del paciente y de la metodología empleada; sin embargo, se acepta como límite inferior de la normalidad una dilución de 1:8, considerándose en adultos un rango aceptable de títulos a partir de 1:16 (229, 257, 263).

Por otra parte, la respuesta vacunal obtenida en este grupo corresponde con lo esperado según el defecto inmune analizado. Esta cohorte está compuesta únicamente por pacientes con defectos predominantemente de anticuerpos, por lo que la afectación celular no suele ser la

norma. En consecuencia, es esperable que las infecciones oportunistas y la linfopenia estén ausentes en nuestros pacientes. La integridad de la respuesta a antígenos proteicos fue observada en porcentajes de normalidad tan altos como 98.1 para toxoide tetánico. Asimismo, la respuesta vacunal estudiada permite llegar a conclusiones con respecto a la necesidad de revacunación en algunos sectores de la población, pues únicamente un 79.2 % de la cohorte presentaba inmunidad contra el sarampión.

La respuesta vacunal a antígenos virales como varicela, sarampión y rubéola debe interpretarse con cautela, pues puede haber una respuesta baja por ausencia de exposición previa al antígeno. Esto es especialmente relevante en algunos EII, donde las vacunas vivas están contraindicadas, y en pacientes de la tercera edad, cuya inmunoreactividad disminuye con el tiempo. En este último escenario, podría considerarse la revacunación, sobre todo ante el aumento de casos de sarampión (264).

Al seccionar la respuesta vacunal por EII, se encuentra nuevamente a la IDCV como la principal representante de una pobre producción de anticuerpos, dato que reproduce lo descrito en la literatura (179, 251). Además, es la deficiencia selectiva de IgA aquella donde la respuesta vacunal es normal en su mayoría, lo que corresponde con el hecho de que sea conocida como la inmunodeficiencia asintomática más reportada a nivel mundial (12). Empero, dado que la prueba vacunal no se realizó en la totalidad de los pacientes con deficiencia selectiva de IgA, esta afirmación es parcialmente correcta.

A continuación, se procede a analizar las subpoblaciones de células B. En este aspecto, se obtuvo un recuento global de linfocitos B totales con una mediana de 232, alcanzando valores máximos de 1375. La interpretación de estos datos es altamente variable, ya que los valores de referencia dependen de la edad, el grupo étnico analizado, la metodología utilizada, entre otros factores (259, 265).

En el caso de la agammaglobulinemia ligada al X, la citometría de flujo coincide con lo descrito en la literatura, pues la totalidad de nuestros pacientes presentaron conteos absolutos entre 1-8 (cel/ $\mu$ L), con un valor de 0 células para linfocitos B pre-centro germinal, memoria *unswitched* y memoria *switched*. La siguiente categoría con mayor afectación de linfocitos B fue la de hipogammaglobulinemias no clasificadas, con una mediana de 86. Como posibles hipótesis para este hallazgo, se considera que estas hipogammaglobulinemias podrían ser secundarias a procesos neoplásicos ocultos que conlleven a mayor afectación celular tanto B como T, al uso de medicación inmunosupresora, o a defectos monogénicos no descritos cuyo espectro clínico incluya el defecto de célula B. En este sentido, una paciente de esta categoría presentaba vasculitis leucocitoclástica como parte de su fenotipo clínico y recibió inmunosupresores, como micofenolato mofetil y prednisona, por lo que parte de la linfopenia B podría atribuirse a los efectos adversos de la medicación.

El subgrupo de IDCV mostró heterogeneidad en sus valores, especialmente en la memoria *switched*, con rangos entre 0 y 123 para los pacientes. Este hallazgo es de suma importancia, pues ha sido demostrado por varios grupos de estudio que aquellos pacientes con IDCV y presencia de célula B de memoria *switched* baja presentan peores resultados para incidencia de

neumonías y autoinmunidad (199, 202, 266).

Respecto a la medición de otros subtipos de célula B para clasificación de estos EII, se evidencian marcadas falencias, pues ninguno de los pacientes de la cohorte presentaba medición de células B transicionales, lo cual puede deberse a la forma de metodología empleada, y únicamente 6 de la totalidad de los pacientes tenía valoración para CD21<sup>low</sup>. Esto representa un importante punto a rescatar en este análisis, pues niveles altos de CD21<sup>low</sup> traducen un aumento mayor de autoinmunidad, en especial citopenias inmunes, así como niveles bajos T<sub>reg</sub> (267). Por lo tanto, es inherente la necesidad de estandarización en la medición de este subtipo de célula B, pues repercute en posibles herramientas terapéuticas, así como en los desenlaces clínicos del paciente.

Finalmente, respecto al inmunofenotipado de la célula T, se encontró amplia variabilidad entre los diferentes subgrupos analizados. A nivel global, los valores de linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> son normales para la edad. En el análisis de las subpoblaciones se observa un conteo de linfocitos T CD8<sup>+</sup> terminalmente diferenciados alto para la edad, con un valor máximo de 773 cell/ $\mu$ L en la cohorte analizada. Este hallazgo inmunofenotípico ya ha sido descrito anteriormente en otros grupos. Dentro de las hipótesis planteadas, se considera que la activación antigénica crónica y/o la desregulación inmunitaria en estos pacientes conduce a un estado de diferenciación constante y, posteriormente, al desarrollo de fenómenos de senescencia linfocitaria (268, 269). Los linfocitos T  $\gamma\delta$  se encuentran presentes en la citometría de flujo de la mayoría de los pacientes, lo cual reafirma que existe una adecuada diferenciación de célula T y establece que el punto de mayor afectación en los pacientes con deficiencia predominantemente de anticuerpos es la célula B.

Como variante de estudio adicional, la totalidad de los pacientes con diagnóstico de XLA presentaron un defecto en *BTK*, lo cual permite inferir que el inicio temprano de los síntomas en estos pacientes los caracteriza como un cuadro clínico típico para la evaluación de inmunodeficiencias en edad pediátrica. En este sentido, los tres pacientes analizados contaban con el estudio genético realizado en el Hospital Nacional de Niños. Para el resto de los pacientes analizados en la cohorte (N = 79), únicamente se cuenta con el reporte de 6 estudios moleculares. De este modo, no es posible concluir a partir de los datos recolectados que se haya realizado algún otro estudio molecular en la cohorte.

Dentro de los pocos datos obtenidos en esta esfera, es posible obtener variantes en genes descritos típicamente como IDCV *like*, dentro de los que se encuentran *NFkB*, *PIK3R1*, *TNFRSF13B* y *IRF2BP2*. Lastimosamente, dado que no se conoce si el resto de la cohorte fue sometida a algún estudio genético, no es posible realizar análisis de la tasa de defectos monogénicos en la totalidad de la población. De hecho, la baja tasa de realización de estudios moleculares en nuestra población puede explicarse por diversas razones. En primer lugar, existe una falta de conocimiento sobre los defectos monogénicos y su relación con el sistema inmune. En segundo lugar, el rendimiento diagnóstico en la IDCV es bajo, lo que hace que estos estudios se soliciten con menor frecuencia en comparación con defectos como la IDCG. Finalmente, existe una limitada disponibilidad de herramientas para la realización de estudios tipo NGS: el Hospital San Juan de Dios no cuenta con un laboratorio de genética propio y depende de servicios del

Hospital Nacional de Niños, donde tanto el personal técnico como los recursos materiales son insuficientes.

Por consiguiente, el presente análisis plantea la necesidad inminente de los estudios genéticos como parte del abordaje de inmunología en un tercer nivel de atención, ya que existen opciones terapéuticas dirigidas según causa monogénica o definición de posible sobrevida y pronóstico a largo plazo.

## **Tratamiento**

Como parte del último objetivo de este trabajo de investigación, se plantean interrogantes relacionadas con el tratamiento de los pacientes con EII. Primeramente, se encontró que la inmunoglobulina sustitutiva es la intervención más utilizada, con un 74 % de los pacientes. Cabe señalar que únicamente una paciente recibió inmunoglobulina por vía subcutánea, mientras que el resto de los pacientes utilizó la modalidad endovenosa.

La inmunoglobulina subcutánea ha surgido como una alternativa a la vía endovenosa, desde su primera formulación en 2002 (270); sin embargo, a pesar de su demostrada eficacia a través de distintos metaanálisis, aún existen grupos de trabajo para los que la vía subcutánea resulta de difícil acceso (271). A la fecha se cuenta con suficiente evidencia para establecer la eficacia y seguridad de la IgSC, e inclusive algunos estudios reportan tasas de infección menores respecto a la IgIV (271). Dado que ambas formulaciones representan beneficios similares, la prescripción de cada una dependerá del motivo de indicación, la dosis requerida, los excipientes, el contenido de glucosa, así como la comodidad y preferencia del paciente (272). Por ende, es inherente al médico buscar la forma de prescripción que tenga mejor efecto en sus pacientes, y la búsqueda de vías subcutáneas es una realidad que se da con poca frecuencia en el escenario costarricense.

Un dato relevante de los pacientes analizados es que, tras iniciar la restitución con inmunoglobulina endovenosa, el 100 % de quienes recibieron este esquema mantuvieron valores de IgG dentro de la normalidad. Esto es de vital importancia, pues los pacientes con niveles altos de inmunoglobulina G sérica en valle presentan menor riesgo de infecciones y de comorbilidades pulmonares (203). Las dosis empleadas son las utilizadas en la literatura mundial: 0.4g a 0.6g/kg cada 4 semanas como inicio, dosis que puede ser modificada en caso de niveles insuficientes u otra condición médica requerida.

El empleo de antibióticos profilácticos es otra de las herramientas vitales en inmunología. En nuestra cohorte, el tratamiento antibiótico profiláctico se utilizó en el 45 % de los casos. El fármaco más prescrito fue trimetoprim-sulfametoxazol, administrado a 24 pacientes, seguido de antifúngicos, entre los cuales el fluconazol fue el más utilizado, con 4 casos. Este dato concuerda con la literatura mundial, donde el TMP-SMX representa uno de los principales antibióticos para el tratamiento de pacientes con EII (273). Además, es coherente con la búsqueda de prevención de infecciones en vía respiratoria inferior e infecciones oportunistas.

Respecto a la profilaxis antifúngica, esta se vio representada en un 9.8 % de la totalidad de los pacientes analizados, lo cual habla del perfil de infecciones de los pacientes con DPA, donde los hongos no suelen ser parte del espectro clínico. En ese subgrupo, 7 de los 8 pacientes con profilaxis antifúngica recibía inmunosupresión de forma continua, por lo que es posible que se trate de una medida en respuesta al tratamiento más que por récord anterior de infecciones. Sin embargo, aunque sobrepasa los objetivos de este estudio, es necesario recordar que algunas formas hipomórficas de defectos combinados (*RAG*, *CD40L*) pueden presentarse con fenotipos leves, por lo que se debe plantear la necesidad de mantener un seguimiento de la inmunidad celular por medio de subpoblaciones linfocitarias, y en aquellos pacientes con una evolución compleja, es conveniente realizar el análisis genético de forma prioritaria.

En la cohorte, el uso de profilaxis antiviral fue limitado y selectivo, con administración de aciclovir en 4 pacientes (4.9 %) y ganciclovir en 1 de ellos (1.2 %). Este patrón sugiere que la indicación de antivirales se reservó para situaciones clínicas específicas, como antecedentes de infección viral recurrente o grave, más que como una estrategia profiláctica sistemática. La baja frecuencia de uso es coherente con el perfil predominante de inmunodeficiencia humoral de la cohorte, en donde las infecciones virales no representan la piedra angular del manejo.

En este punto, es importante señalar la utilización racional de los antivirales, dado que algunos pacientes de la cohorte pueden requerir como tratamiento definitivo un trasplante de células madre hematopoyéticas (274). Durante el periodo de aplasia postrasplante, el uso de antivirales resulta fundamental para la prevención y el tratamiento de infecciones virales, particularmente por citomegalovirus (CMV) (275). No obstante, la exposición previa y prolongada a antivirales como ganciclovir se ha asociado en la literatura con el desarrollo de cepas resistentes de CMV, lo cual podría complicar el manejo infeccioso en el contexto del trasplante y potencialmente impactar en la morbimortalidad asociada al procedimiento (276).

Como parte del espectro de las inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos, se encuentra la desregulación inmune, para la que empleamos terapia inmunosupresora o inmunomoduladora. En el ámbito de la reumatología existe mayor experiencia en este tema. Esta disciplina distingue entre la terapia convencional, que no se dirige a una célula específica y suele actuar de forma intracelular como inmunosupresora, y la terapia inmunomoduladora, que corresponde a tratamientos dirigidos a una citoquina o a una vía extracelular (vía JAK) (277).

Immunosuppressant—broad effects		Immunomodulators—specific effects/anti-inflammatory	
Drug	Effect	Drug	Effect
Azathioprine	Multiple—antiproliferative	TNF inhibition	Specific cytokine blockade
Mycophenolate	Purine biosynthesis—antiproliferative, especially lymphocytes	IL-6 receptor blockade	Specific cytokine blockade
Cyclophosphamide	Alkylating agent—antiproliferative	Rituximab	B-cell depletion
Ciclosporin	Calcineurin inhibitor—inhibition of lymphocyte signalling	Abatacept	Costimulation blockade (T-cell modulator)
Tacrolimus	Calcineurin inhibitor—inhibition of lymphocyte signalling	Anakinra	Specific cytokine blockade (IL-1)
Glucocorticoids	Multiple genomic effects on immune and inflammatory pathways	IL-17 inhibition	Specific cytokine blockade
Sirolimus	Inhibits mTOR—inhibits lymphocyte signalling and activation	Methotrexate	Folic acid antagonist—precise mode of action in IMIDs uncertain
		JAK inhibition	Selective inhibition of lymphocyte signalling

IL, interleukin; mTOR, mammalian target of rapamycin.

Tabla 37. Clasificación de fármacos relacionados al sistema inmune. Tomado de (277).

Como era de esperarse, en nuestra cohorte se observó una diversidad en el uso de distintos fármacos, siendo la mesalazina la más utilizada, seguida de los esteroides. La alta frecuencia de uso de mesalazina refleja que uno de los principales sitios de afectación en las DPA es el intestino, presentándose en formas como enfermedad inflamatoria intestinal, enteropatía perdedora de proteínas, enfermedad celíaca *like* o colitis inespecífica.

Otros fármacos convencionales son la azatioprina y la colchicina. Llama la atención la ausencia en esta cohorte de medicamentos como micofenolato mofetil, tacrolimus o sirolimus; sin embargo, es posible que esto tenga relación con la fisiopatología de los pacientes con deficiencia predominantemente de anticuerpos, donde el defecto en la célula T no es tan marcado como en otras inmunodeficiencias primarias. La poca utilización de un fármaco como colchicina es esperable pues los fenómenos autoinflamatorios son atípicos en las inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos.

Por otra parte, en dos ocasiones se registró el uso de rituximab e infliximab, con un paciente sometido únicamente a ustekinumab. Dentro de las causas de empleo de estos fármacos, se detallan la hepatitis autoinmune en un paciente con defecto en *TNFRSF13B* y un paciente con enfermedad intersticial pulmonar cuya patología de base es una deficiencia de subclases con SPAD. Los anticuerpos contra TNF, tipo infliximab, y el anticuerpo monoclonal contra IL-12/23 llamado ustekinumab fueron empleados en fenómenos de enfermedad inflamatoria intestinal tipo enfermedad de Crohn.

Es evidente la diversidad tanto en la expresión clínica como en las múltiples alternativas terapéuticas de los pacientes con defectos predominantemente de anticuerpos. Esta evolución natural de la enfermedad resulta compleja y requiere atención integral por parte de varios especialistas, siendo el inmunólogo clínico la figura central en su manejo.

### Limitaciones del estudio

En primer lugar, el presente estudio es de naturaleza retrospectiva y unicéntrica, lo cual puede limitar la generalización de los resultados a otras poblaciones. De la misma forma, a pesar de que se trabajó con una cantidad de pacientes significativa (N = 82), no se permite la realización de un análisis de subgrupo con adecuado peso estadístico. Cabe resaltar que esta limitación es una constante en el estudio de las inmunodeficiencias primarias.

En segundo lugar, no todos los pacientes contaban con la totalidad de las pruebas inmunológicas solicitadas, como ocurrió con los pacientes con agammaglobulinemia ligada al X, de los cuales ninguno de los tres de la cohorte contaba con una prueba de producción de anticuerpos. Por consiguiente, esto puede llevar a conclusiones que pueden resultar erróneas, tales como que los pacientes IDCV presentan los niveles más bajos de respuesta vacunal.

En tercer lugar, dada la complejidad de la medición de subpoblaciones linfocitarias, no es posible realizar análisis de datos según edad o sexo del paciente, lo cual permitiría una mayor adquisición de conclusiones estadísticas, así como una correlación de valores con dosis de tratamiento de inmunosupresión. Finalmente, la información genética fue incompleta en la cohorte, por lo que no es posible establecer asociaciones de genotipo-fenotipo que sean concluyentes.

En cuarto lugar, no se analizó el cumplimiento de los criterios bioquímicos y clínicos según la ESID en cada una de las patologías mencionadas anteriormente, por lo que podrían existir sesgos en la clasificación de cada una de las inmunodeficiencias.

Finalmente, no fue posible acceder al expediente físico de los pacientes con agammaglobulinemia ligada al X, y tampoco se tuvo acceso a cierta información clínica que se extravió debido al ataque cibernético sufrido por la Caja Costarricense del Seguro Social.

## **Conclusiones**

El presente estudio permitió caracterizar de manera integral una cohorte de pacientes con inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos atendidos en el Hospital San Juan de Dios durante el periodo comprendido entre los años 2020 y 2024, constituyéndose como el primer análisis sistematizado de este grupo de patologías en dicha institución. A través de la descripción de variables epidemiológicas, clínicas, inmunofenotípicas y terapéuticas, se aporta información local relevante que contribuye a una mejor comprensión del comportamiento de estas enfermedades en la población costarricense adulta.

Desde el punto de vista epidemiológico, la cohorte analizada evidenció una distribución heterogénea de diagnósticos dentro del espectro de las deficiencias predominantemente de anticuerpos, con preponderancia de entidades como la inmunodeficiencia común variable, la deficiencia selectiva de IgA, las deficiencias de subclases de IgG y la deficiencia selectiva de polisacáridos. Asimismo, se evidenció un retraso variable entre el inicio de los síntomas y el momento del diagnóstico, lo cual continúa siendo un desafío relevante en la práctica clínica y resalta la necesidad de fortalecer la sospecha diagnóstica temprana en el ámbito médico general y especializado. Es en este punto donde este trabajo debe marcar un punto de inflexión para concientizar a la comunidad médica sobre la posibilidad del diagnóstico de un error innato de la inmunidad.

En cuanto al fenotipo clínico, las infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior e

inferior constituyeron la manifestación predominante, reflejando el compromiso funcional del compartimento humoral. No obstante, una proporción significativa de pacientes presentó manifestaciones no infecciosas, tales como fenómenos de desregulación inmunitaria, enfermedades autoinmunes, linfoproliferación y neoplasias, lo cual confirma la naturaleza sistémica y compleja de estas patologías. La presencia de tales complicaciones subraya que las inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos no deben ser concebidas únicamente como trastornos infecciosos, sino también como entidades con un espectro clínico amplio que requiere un abordaje multidisciplinario y un seguimiento a largo plazo.

El análisis inmunofenotípico mostró alteraciones características del compartimento humoral, incluyendo hipogammaglobulinemia y defectos en la respuesta vacunal. A nivel celular, si bien los recuentos globales de linfocitos T se mantuvieron en rangos relativamente conservados en la mayoría de los pacientes, se observó una variabilidad considerable entre diagnósticos, lo que sugiere que la integridad cuantitativa del compartimento T no excluye la posibilidad de disfunción cualitativa.

Desde el punto de vista terapéutico, la mayoría de los pacientes mantienen sustitución con inmunoglobulina, piedra angular en los defectos predominantemente de anticuerpos. Sin embargo, este trabajo señala el evidente retraso en la posible aplicación de terapias modernas como la inmunoglobulina subcutánea.

En relación con el abordaje genético, es evidente la poca penetrancia de este aspecto en el abordaje inmunológico actual del país, lo cual plantea la interrogante de si los defectos monogénicos son realmente poco prevalentes o si se presenta un subregistro producto del poco acceso a herramientas de secuenciación masiva. Se debe resaltar la necesidad de fortalecer el acceso a estudios moleculares como parte integral del diagnóstico y seguimiento de los pacientes con errores innatos de la inmunidad.

En conjunto, los resultados de este estudio ponen de manifiesto la complejidad clínica e inmunológica de las inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos y refuerzan la importancia de un abordaje diagnóstico integral que incluya la evaluación clínica detallada, el análisis inmunológico funcional y clínicas multidisciplinarias con especialidades como reumatología, hematología, gastroenterología, infectología y neumología.

Este trabajo aporta una base sólida para el desarrollo de futuros estudios multicéntricos, así como para la consolidación de registros nacionales que permitan optimizar las estrategias diagnósticas y terapéuticas, con el objetivo final de reducir la morbimortalidad asociada a estas patologías y mejorar la calidad de vida de los pacientes en el contexto del sistema de salud costarricense.



UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA

SEP Sistema de  
Estudios de Posgrado

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

Yo, María Alejandra Arroyo Quirós, con cédula de identidad 206770858, en mi condición de autor del TFG titulado: **Caracterización de las variables epidemiológicas, clínicas e inmunofenotipo de la cohorte de pacientes con inmunodeficiencia predominantemente de anticuerpos en el Hospital San Juan de Dios del año 2020-2024.**

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que

establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO \*

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

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

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

**INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:**

Nombre Completo: María Alejandra Arroyo Quirós

Número de Carné: A80676 Número de cédula: 206770858

Correo Electrónico: alearrq@gmail.com

Fecha: 27/01/2026 Número de teléfono: 83094200

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dr. Alberto Alfaro Murillo

**FIRMA ESTUDIANTE**

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la

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

## Referencias

1. Lopes-Júnior LC, Ferraz VEF, Lima RAG, Schuab SIPC, Pessanha RM, Luz GS, et al. Health Policies for Rare Disease Patients: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health*. 17 de noviembre de 2022;19(22):15174.
2. Lawrence MG, Rider NL, Cunningham-Rundles C, Poli MC. Disparities in Diagnosis, Access to Specialist Care, and Treatment for Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. febrero de 2024;12(2):282-7.
3. Ryan P, Redenbaugh V, McGucken J, Kindle G, Devlin LA, Coulter T, et al. Inborn Errors of Immunity on the Island of Ireland — a Cross-Jurisdictional UKPID/ESID Registry Report. *J Clin Immunol*. agosto de 2022;42(6):1293-9.
4. Xiao N, Huang X, Yang D, Zang W, Kiselev S, Bolkov MA, et al. Health-related quality of life in patients with inborn errors of immunity: A systematic review and meta-analysis. *Prev Med*. septiembre de 2024;186:108079.
5. MBBS AKA, PhD AHLM, PhD SPM, Sánchez FRC, Ledesma RL, Jiménez JMR. *Inmunología celular y molecular*, 10.<sup>a</sup> Edición. Barcelona; 2022. 600 p.
6. Bousfiha AA, Jeddane L, Moundir A, Poli MC, Aksentijevich I, Cunningham-Rundles C, et al. The 2024 update of IUIS phenotypic classification of human inborn errors of immunity. *J Hum Immun*. 15 de abril de 2025;1(1):e20250002.
7. Cardenas-Morales M, Hernandez-Trujillo VP. Agammaglobulinemia: from X-linked to Autosomal Forms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 1 de agosto de 2022;63(1):22-35.
8. Caka C, Cimen O, Kahyaoğlu P, Tezcan İ, Cagdas D. Selective IgM deficiency: Follow-up and outcome. *Atanaskovic-Markovic M, editor. Pediatr Allergy Immunol*. agosto de 2021;32(6):1327-34.
9. Hatcher VR, Alix VC, Hellu TS, Schuldt MM. Primary Immunodeficiency: Specific antibody deficiency with normal IgG. *Allergy Asthma Proc*. septiembre de 2024;45(5):321-5.
10. Barbati F, Lodi L, Boscia S, Cortimiglia M, Calistri E, Quaranta F, et al. Monogenic Common Variable Immunodeficiency (Mo-CVID) Score for Optimizing the Genetic Diagnosis in Pediatric CVID Cohort. *Eur J Immunol*. 2025;55(3):e202451433.
11. Fevang B. Treatment of inflammatory complications in common variable immunodeficiency (CVID): current concepts and future perspectives. *Expert Rev Clin Immunol*. 3 de junio de 2023;19(6):627-38.
12. Yel L. Selective IgA Deficiency. *J Clin Immunol*. 1 de enero de 2010;30(1):10-6.
13. Al-Mousa H, Barbouche MR. Genetics of Inborn Errors of Immunity in highly consanguineous Middle Eastern and North African populations. *Semin Immunol*. mayo de 2023;67:101763.
14. Rawat A, Jindal AK, Suri D, Vignesh P, Gupta A, Saikia B, et al. Clinical and Genetic Profile of X-Linked Agammaglobulinemia: A Multicenter Experience From India. *Front Immunol [Internet]*. 15 de enero de 2021 [citado 15 de junio de 2025];11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.612323/full>
15. Kim JH, Park HJ, Choi GS, Kim JE, Ye YM, Nahm DH, et al. Immunoglobulin G Subclass Deficiency is the Major Phenotype of Primary Immunodeficiency in a Korean Adult Cohort. *J Korean Med Sci*. junio de 2010;25(6):824-8.
16. Branch A, Modi B, Bahrani B, Hildebrand KJ, Cameron SB, Junker AK, et al. Diverse clinical features and diagnostic delay in monogenic inborn errors of immunity: A call for access to genetic testing. *Candotti F, editor. Pediatr Allergy Immunol*. noviembre de 2021;32(8):1796-803.
17. Casanova JL. Human immunity. *J Hum Immun*. 26 de febrero de 2025;1(1):e20250001.
18. Salzer U, Grimbacher B. TAC1 deficiency — a complex system out of balance. *Curr Opin Immunol*. 1 de agosto de 2021;71:81-8.
19. 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*. enero de 2020;40(1):24-64.
20. Elgert KD. *Immunology: Understanding The Immune System*. John Wiley & Sons; 2009. 738 p.
21. Stiehm ER, Johnston RB. A History of Pediatric Immunology. *Pediatr Res*. marzo de 2005;57(3):458-67.
22. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. junio de 1952;9(6):722-8.
23. Ponader S, Burger JA. Bruton's

- Tyrosine Kinase: From X-Linked Agammaglobulinemia Toward Targeted Therapy for B-Cell Malignancies. *J Clin Oncol.* 10 de junio de 2014;32(17):1830-9.
24. Hernández-Martínez C, Espinosa-Rosales FJ, Espinosa-Padilla SE, Hernández-Martínez AR, Blancas-Galicia L. Conceptos básicos de las inmunodeficiencias primarias. *Rev Alerg México.* 11 de mayo de 2016;63(2):180-9.
25. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia - PubMed [Internet]. [citado 16 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8425221/>
26. Vetrie D, Vorechovskyt I, Davies A, Flinter F, Hammarstrom L, Kinnon U C, et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *1993*;361.
27. Kwan SP, Terwilliger J, Parmley R, Raghu G, Sandkuyl LA, Ott J, et al. Identification of a closely linked DNA marker, DXS178, to further refine the X-linked agammaglobulinemia locus. *Genomics.* 1 de febrero de 1990;6(2):238-42.
28. Agammaglobulinemia: causative mutations and their implications for novel therapies: Expert Review of Clinical Immunology: Vol 9, No 12 [Internet]. [citado 16 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/1744666X.2013.850030>
29. Kaliuzhnyi IT. [Georgii Fedorovich Lang - founder of Soviet therapeutic school]. *Zdravookhr Kirg.* 1975;(4):51-3.
30. Moore HD. Complementary and Opsonic Functions in Their Relation to Immunity: A Study of the Serum of Guinea-Pigs Naturally Deficient in Complement. *J Immunol.* 1 de noviembre de 1919;4(6):425-41.
31. Bridges RA, Berendes H, Good RA. A fatal granulomatous disease of childhood; the clinical, pathological, and laboratory features of a new syndrome. *AMA J Dis Child.* abril de 1959;97(4):387-408.
32. Lichtman MA, Spivak JL, Boxer LA, Shattil SJ, Henderson ES, editores. Commentary on and reprint of Berendes H, Bridges RA, Good RA, A fatal granulomatosis of childhood: The clinical study of a new syndrome, in *Minnesota Medicine* (1957) 40:309–312. En: *Hematology* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2000 [citado 16 de mayo de 2025]. p. 321-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124485105501163>
33. Glanzmann E, Riniker P. [Essential lymphocytophthisis; new clinical aspect of infant pathology]. *Ann Paediatr Int Rev Pediatr.* 1950;175(1-2):1-32.
34. Tobler R, Cottier H. [Familial lymphopenia with agammaglobulinemia & severe moniliasis: the essential lymphocytophthisis as a special form of early childhood agammaglobulinemia]. *Helv Paediatr Acta.* octubre de 1958;13(4):313-38.
35. Rosen FS. A brief history of immunodeficiency disease. *Immunol Rev.* 2000;178(1):8-12.
36. Hitzig WH, Landolt R, Müller G, Bodmer P. Heterogeneity of phenotypic expression in a family with Swiss-type agammaglobulinemia: Observations on the acquisition of agammaglobulinemia. *J Pediatr.* 1 de junio de 1971;78(6):968-80.
37. Cooper MD. A Life of Adventure in Immunobiology. *Annu Rev Immunol.* 23 de abril de 2010;28(Volume 28, 2010):1-19.
38. Seligmann M, Fudenberg HH, Good RA. A proposed classification of primary immunologic deficiencies. *Am J Med.* diciembre de 1968;45(6):817-25.
39. Notarangelo LD, Bacchetta R, Casanova JL, Su HC. Human Inborn Errors of Immunity: an Expanding Universe. *Sci Immunol.* 10 de julio de 2020;5(49):eabb1662.
40. Etzioni A, Ochs HD. Primary Immunodeficiency Disorders: A Historic and Scientific Perspective. Academic Press; 2014. 377 p.
41. Ochs HD, Hitzig WH. History of primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* diciembre de 2012;12(6):577-87.
42. Watson JD, Crick FHC. Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature.* abril de 1953;171(4356):737-8.
43. von Hardenberg S, Klefenz I, Steinemann D, Di Donato N, Baumann U, Auber B, et al. Current genetic diagnostics in inborn errors of immunity. *Front Pediatr.* 10 de abril de 2024;12:1279112.
44. Rudkin GT, Stollar BD. High resolution detection of DNA–RNA hybrids in situ by indirect immunofluorescence. *Nature.* febrero de 1977;265(5593):472-3.
45. García-Sancho M, Lowe J. Introduction. En: *A History of Genomics across Species, Communities and Projects* [Internet]. Palgrave Macmillan, Cham; 2023 [citado 17 de mayo de 2025]. p. 1-37.

Disponibile en:

[https://springerlink.proxyucr.elogim.com/cha/pter/10.1007/978-3-031-06130-1\\_1](https://springerlink.proxyucr.elogim.com/cha/pter/10.1007/978-3-031-06130-1_1)

46. Hutchison CA III. DNA sequencing: bench to bedside and beyond †. *Nucleic Acids Res.* 15 de septiembre de 2007;35(18):6227-37.

47. Bender MJ, Lucas CL. Decoding Immunobiology Through Genetic Errors of Immunity. *Annu Rev Immunol.* 25 de abril de 2025;43(Volume 43, 2025):285-311.

48. Akalu YT, Bogunovic D. Inborn errors of immunity: an expanding universe of disease and genetic architecture. *Nat Rev Genet.* marzo de 2024;25(3):184-95.

49. Diverse clinical features and diagnostic delay in monogenic inborn errors of immunity: A call for access to genetic testing - Branch - 2021 - *Pediatric Allergy and Immunology - Wiley Online Library* [Internet]. [citado 17 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pai.13571>

50. Akalu YT, Bogunovic D. Inborn errors of immunity: an expanding universe of disease and genetic architecture. *Nat Rev Genet.* marzo de 2024;25(3):184-95.

51. McDade TW. Life history, maintenance, and the early origins of immune function. *Am J Hum Biol.* enero de 2005;17(1):81-94.

52. Nicholson LB. The immune system. *Essays Biochem.* 26 de octubre de 2016;60(3):275-301.

53. Brodin P, Davis MM. Human immune system variation. *Nat Rev Immunol.* enero de 2017;17(1):21-9.

54. Igea J. From the Old Immunitas to the Modern Immunity: Do We Need a New Name for the Immune System? *Curr Immunol Rev.* 17 de abril de 2015;11(1):55-65.

55. Corbellini G. Immunological Memory, from Thucydides to Burnet and Beyond. *Med Nei Secoli J Hist Med Med Humanit.* 27 de octubre de 2022;34(2):39-56.

56. Fins JJ. Pandemics, Protocols, and the Plague of Athens: Insights from Thucydides. *Hastings Cent Rep.* 2020;50(3):50-3.

57. Rich RR, Chaplin DD. 1 - The Human Immune Response. En: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW, Frew AJ, Weyand CM, editores. *Clinical Immunology (Fifth Edition)* [Internet]. London: Elsevier; 2019 [citado 17 de mayo de 2025]. p. 3-17.e1. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702068966000016>

58. Ginhoux F, Yalin A, Dutertre CA, Amit I. Single-cell immunology: Past, present, and future. *Immunity.* marzo de 2022;55(3):393-404.

59. Schmalstieg Jr FC, Goldman AS. Birth of the science of immunology. *J Med Biogr.* 1 de mayo de 2010;18(2):88-98.

60. Jenner E, Guerra F, Low S. Further observations on the variolae vaccinae or cow pox [Internet]. London: printed, for the author, by Sampson Low ... ; and sold by Law ... and Murray and Hihghley; 1799 [citado 17 de mayo de 2025]. 64 p. Disponible en: <https://catalog.hathitrust.org/Record/009352912>

61. Smith KA. Edward Jenner and the Small Pox Vaccine. *Front Immunol* [Internet]. 14 de junio de 2011 [citado 17 de mayo de 2025];2. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2011.00021/full>

62. Jenner E. On the Origin of the Vaccine Inoculation. *Med Phys J.* junio de 1801;5(28):505-8.

63. Riedel S. Edward Jenner and the History of Smallpox and Vaccination. *Bayl Univ Med Cent Proc.* 1 de enero de 2005;18(1):21-5.

64. *Viruses and Man: A History of Interactions* [Internet]. [citado 17 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://springerlink.proxyucr.elogim.com/book/10.1007/978-3-319-07758-1>

65. Kaufmann SHE. Remembering Emil von Behring: from Tetanus Treatment to Antibody Cooperation with Phagocytes. *mBio.* 28 de febrero de 2017;8(1):e00117-17.

66. Prüll CR. Part of a Scientific Master Plan? Paul Ehrlich and the Origins of his Receptor Concept. *Med Hist.* julio de 2003;47(3):332-56.

67. Robert L, Labat-Robert J, Robert AM. Receptors and aging: Dedicated to the memory of Paul Ehrlich for the 100th anniversary of his Nobel Prize. *Arch Gerontol Geriatr.* 1 de noviembre de 2010;51(3):260-3.

68. CAS Full Text [Internet]. [citado 17 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://chemport-n.cas.org/chemport-n/?APP=ftslink&action=reflink&origin=npg&version=1.0&coi=1%3ACAS%3A528%3ADyaE3cXktVWqurk%3D&md5=9a4fa15e6b84ddf758ca2ef293b99213>

69. Kabat EA, Heidelberger M. A QUANTITATIVE THEORY OF THE PRECIPITIN REACTION. *J Exp Med.* 31 de julio de 1937;66(2):229-50.

70. Landsteiner K, van der Scheer J. ON CROSS REACTIONS OF EGG ALBUMIN SERA. *J Exp Med.* 1 de abril de 1940;71(4):445-54.
71. Giladi A, Amit I. Single-Cell Genomics: A Stepping Stone for Future Immunology Discoveries. *Cell.* enero de 2018;172(1-2):14-21.
72. Papalexi E, Satija R. Single-cell RNA sequencing to explore immune cell heterogeneity. *Nat Rev Immunol.* enero de 2018;18(1):35-45.
73. Intra- and Inter-cellular Rewiring of the Human Colon during Ulcerative Colitis: *Cell* [Internet]. [citado 17 de mayo de 2025]. Disponible en: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(19\)30732-9?elqTrackId=7e88168f3c334585b6b82964761591e3&elq=3834f83591ca4a259c27af5d1aaf0085&elqaid=25659&elqat=1&elqCampaignId=10614](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(19)30732-9?elqTrackId=7e88168f3c334585b6b82964761591e3&elq=3834f83591ca4a259c27af5d1aaf0085&elqaid=25659&elqat=1&elqCampaignId=10614)
74. Egesten A, Schmidt A, Schmidt A, Herwald H. *Trends in Innate Immunity.* Karger Medical and Scientific Publishers; 2008. 221 p.
75. Ca J, R M. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 2002 [citado 19 de mayo de 2025];20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11861602/>
76. Aristizábal B, González Á. Innate immune system. En: *Autoimmunity: From Bench to Bedside* [Internet] [Internet]. El Rosario University Press; 2013 [citado 19 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459455/>
77. Turvey SE, Broide DH. Innate immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 1 de febrero de 2010;125(2, Supplement 2):S24-32.
78. Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 12 de septiembre de 2018;14(2):49.
79. Quintin J, Cheng SC, van der Meer JW, Netea MG. Innate immune memory: towards a better understanding of host defense mechanisms. *Curr Opin Immunol.* 1 de agosto de 2014;29:1-7.
80. Afshar M, Gallo RL. Innate immune defense system of the skin. *Vet Dermatol.* febrero de 2013;24(1):32.
81. Chaplin DD. 1. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol.* 1 de febrero de 2003;111(2):S442-59.
82. Nakanaga T, Nadel JA, Ueki IF, Koff JL, Shao MXG. Regulation of interleukin-8 via an airway epithelial signaling cascade. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol.* mayo de 2007;292(5):L1289-96.
83. Elkon KB, Lood C. 9 - The innate immune system in SLE. En: Wallace DJ, Hahn BH, Askanase A, Crow MK, Isenberg DA, Cava AL, et al., editores. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes (Tenth Edition)* [Internet]. New Delhi: Elsevier; 2025 [citado 19 de mayo de 2025]. p. 116-23. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323932325000186>
84. Zak DE, Aderem A. Systems biology of innate immunity. *Immunol Rev.* 2009;227(1):264-82.
85. Kanneganti TD. Intracellular innate immune receptors: Life inside the cell. *Immunol Rev.* septiembre de 2020;297(1):5.
86. He Y, Hara H, Núñez G. Mechanism and Regulation of NLRP3 Inflammasome Activation. *Trends Biochem Sci.* diciembre de 2016;41(12):1012-21.
87. Hillion S, Arleevskaya MI, Blanco P, Bordron A, Brooks WH, Cesbron JY, et al. The Innate Part of the Adaptive Immune System. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1 de abril de 2020;58(2):151-4.
88. Yona S, Kim KW, Wolf Y, Mildner A, Varol D, Breker M, et al. Fate Mapping Reveals Origins and Dynamics of Monocytes and Tissue Macrophages under Homeostasis. *Immunity.* enero de 2013;38(1):79-91.
89. Hashimoto D, Miller J, Merad M. Dendritic Cell and Macrophage Heterogeneity In Vivo. *Immunity.* septiembre de 2011;35(3):323-35.
90. Chen P, Liu X, Sun Y, Zhou P, Wang Y, Zhang Y. Dendritic cell targeted vaccines: Recent progresses and challenges. *Hum Vaccines Immunother.* 29 de octubre de 2015;12(3):612-22.
91. Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu YJ, et al. Immunobiology of Dendritic Cells. *Annu Rev Immunol.* abril de 2000;18(1):767-811.
92. Liu K. Dendritic Cells. *Encycl Cell Biol.* 2016;741-9.
93. Zanna MY, Yasmin AR, Omar AR, Arshad SS, Mariatulqabthiah AR, Nur-Fazila SH, et al. Review of Dendritic Cells, Their Role in Clinical Immunology, and Distribution in Various Animal Species. *Int J Mol Sci.* 28 de julio de 2021;22(15):8044.
94. Arora P, Baena A, Yu KOA, Saini NK, Kharkwal SS, Goldberg MF, et al. A Single Subset of Dendritic Cells Controls the Cytokine Bias of Natural Killer T Cell Responses to Diverse Glycolipid Antigens.

- Immunity. 16 de enero de 2014;40(1):105-16.
95. Cheong C, Matos I, Choi JH, Dandamudi DB, Shrestha E, Longhi MP, et al. Microbial Stimulation Fully Differentiates Monocytes to DC-SIGN/CD209+ Dendritic Cells for Immune T Cell Areas. *Cell*. 29 de octubre de 2010;143(3):416-29.
96. Blanchard C, Rothenberg ME. Chapter 3 Biology of the Eosinophil. En: *Advances in Immunology* [Internet]. Academic Press; 2009 [citado 27 de mayo de 2025]. p. 81-121. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065277608010031>
97. Lim JR, Gupta SK, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Molleston JP, Corkins MR, et al. White specks in the esophageal mucosa: an endoscopic manifestation of non-reflux eosinophilic esophagitis in children. *Gastrointest Endosc*. junio de 2004;59(7):835-8.
98. Klion AD. Recent Advances in the Diagnosis and Treatment of Hypereosinophilic Syndromes. *Hematology*. 1 de enero de 2005;2005(1):209-14.
99. Ravin KA, Loy M. The Eosinophil in Infection. *Clin Rev Allergy Immunol*. 1 de abril de 2016;50(2):214-27.
100. Rosenberg HF. Eosinophils. *Encycl Immunobiol*. 2016;334-44.
101. Karasuyama H, Mukai K, Obata K, Tsujimura Y, Wada T. Nonredundant roles of basophils in immunity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:45-69.
102. Gilfillan AM, Beaven MA. Regulation of mast cell responses in health and disease. *Crit Rev Immunol*. 2011;31(6):475-529.
103. Voehringer D. Protective and pathological roles of mast cells and basophils. *Nat Rev Immunol*. mayo de 2013;13(5):362-75.
104. Cella M, Miller H, Song C. Beyond NK Cells: The Expanding Universe of Innate Lymphoid Cells. *Front Immunol* [Internet]. 16 de junio de 2014 [citado 27 de mayo de 2025];5. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2014.00282/full>
105. Pipkin ME, Lieberman J. Delivering the kiss of death: progress on understanding how perforin works. *Curr Opin Immunol*. junio de 2007;19(3):301-8.
106. Spits H, Bernink JH, Lanier L. NK cells and type 1 innate lymphoid cells: partners in host defense. *Nat Immunol*. julio de 2016;17(7):758-64.
107. Klose CSN, Artis D. Innate lymphoid cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis. *Nat Immunol*. 21 de junio de 2016;17(7):765-74.
108. Stokic-Trtica V, Diefenbach A, Klose CSN. NK Cell Development in Times of Innate Lymphoid Cell Diversity. *Front Immunol* [Internet]. 8 de julio de 2020 [citado 27 de mayo de 2025];11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.00813/full>
109. Vivier E, Artis D, Colonna M, Diefenbach A, Santo JPD, Eberl G, et al. Innate Lymphoid Cells: 10 Years On. *Cell*. 23 de agosto de 2018;174(5):1054-66.
110. Sarma JV, Ward PA. The complement system. *Cell Tissue Res*. 1 de enero de 2011;343(1):227-35.
111. Mathern DR, Heeger PS. Molecules Great and Small: The Complement System. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 4 de septiembre de 2015;10(9):1636-50.
112. Padrón González AA, Dorta Contreras AJ. Activación del complemento por la vía de las lectinas: rol en las enfermedades reumáticas. *Rev Cuba Reumatol*. 2017;19:231-4.
113. Morgan BP. The Complement System: An Overview. En: Morgan BP, editor. *Complement Methods and Protocols* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2000 [citado 27 de mayo de 2025]. p. 1-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1385/1-59259-056-X:1>
114. Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 1 de febrero de 2010;125(2, Supplement 2):S33-40.
115. Palm NW, Medzhitov R. Pattern recognition receptors and control of adaptive immunity. *Immunol Rev*. 2009;227(1):221-33.
116. Murillo AJA. SERIE DE CASOS DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN ADULTOS DIAGNOSTICADAS EN DOS HOSPITALES DE NIVEL TERCIARIO DE ATENCIÓN DE LA CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL, 2017-2018.
117. Horton MB, Hawkins ED, Heinzl S, Hodgkin PD. Speculations on the evolution of humoral adaptive immunity. *Immunol Cell Biol*. 2020;98(6):439-48.
118. Pieper K, Grimbacher B, Eibel H. B-cell biology and development. *J Allergy Clin Immunol*. abril de 2013;131(4):959-71.
119. Nemazee D. Mechanisms of central tolerance for B cells. *Nat Rev Immunol*. mayo de 2017;17(5):281-94.
120. Elgueta R, De Vries VC, Noelle RJ. The immortality of humoral immunity.

- Immunol Rev. 2010;236(1):139-50.
121. De Silva NS, Klein U. Dynamics of B cells in germinal centres. *Nat Rev Immunol*. marzo de 2015;15(3):137-48.
122. Syeda MZ, Hong T, Huang C, Huang W, Mu Q. B cell memory: from generation to reactivation: a multipronged defense wall against pathogens. *Cell Death Discov*. 7 de marzo de 2024;10(1):1-16.
123. Allman D, Wilmore JR, Gaudette BT. The Continuing Story of T-cell Independent Antibodies. *Immunol Rev*. marzo de 2019;288(1):128-35.
124. Delves PJ. Chapter 4 - Innate and Adaptive Systems of Immunity. En: Rose NR, Mackay IR, editores. *The Autoimmune Diseases (Sixth Edition)* [Internet]. Academic Press; 2020 [citado 27 de mayo de 2025]. p. 45-61. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012812102300004X>
125. Woof JM, Burton DR. Human antibody–Fc receptor interactions illuminated by crystal structures. *Nat Rev Immunol*. febrero de 2004;4(2):89-99.
126. Schroeder HW, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol*. 1 de febrero de 2010;125(2):S41-52.
127. Spiegelberg HL. Biological role of different antibody classes. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1989;90 Suppl 1:22-7.
128. Papadea C, and Check IJ. Human Immunoglobulin G and Immunoglobulin G Subclasses: Biochemical, Genetic, and Clinical Aspects. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1 de enero de 1989;27(1):27-58.
129. Patel P, Jamal Z, Ramphul K. Immunoglobulin. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 27 de mayo de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513460/>
130. Lu LL, Suscovich TJ, Fortune SM, Alter G. Beyond binding: antibody effector functions in infectious diseases. *Nat Rev Immunol*. enero de 2018;18(1):46-61.
131. Gül N, van Egmond M. Antibody-Dependent Phagocytosis of Tumor Cells by Macrophages: A Potent Effector Mechanism of Monoclonal Antibody Therapy of Cancer. *Cancer Res*. 30 de noviembre de 2015;75(23):5008-13.
132. Kumar BV, Connors TJ, Farber DL. Human T Cell Development, Localization, and Function throughout Life. *Immunity*. febrero de 2018;48(2):202-13.
133. Chi H, Pepper M, Thomas PG. Principles and therapeutic applications of adaptive immunity. *Cell*. 25 de abril de 2024;187(9):2052-78.
134. Lanzavecchia A, Sallusto F. Regulation of T Cell Immunity by Dendritic Cells. *Cell*. 10 de agosto de 2001;106(3):263-6.
135. Taleb S, Tedgui A, Mallat Z. Adaptive T cell immune responses and atherogenesis. *Curr Opin Pharmacol*. abril de 2010;10(2):197-202.
136. Terabe M, Berzofsky JA. Immunoregulatory T cells in tumor immunity. *Curr Opin Immunol*. abril de 2004;16(2):157-62.
137. Zook EC, Kee BL. Development of innate lymphoid cells. *Nat Immunol*. julio de 2016;17(7):775-82.
138. Ahmed A, Saha B, Patwardhan A, Shivprasad S, Nandi D. The major players in adaptive immunity. *Resonance*. 1 de mayo de 2009;14(5):455-71.
139. Stewart O, Gruber C, Randolph HE, Patel R, Ramba M, Calzoni E, et al. Monoallelic expression can govern penetrance of inborn errors of immunity. *Nature*. enero de 2025;637(8048):1186-97.
140. Poli MC, Aksentijevich I, Bousfiha AA, Cunningham-Rundles C, Hambleton S, Klein C, et al. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Hum Immun*. 5 de mayo de 2025;1(1):e20250003.
141. Kim VHD, Upton JEM, Derfalvi B, Hildebrand KJ, McCusker C. Inborn errors of immunity (primary immunodeficiencies). *Allergy Asthma Clin Immunol*. diciembre de 2024;20(3):1-17.
142. Grateau G, Hentgen V, Stojanovic KS, Jéru I, Amselem S, Steichen O. How should we approach classification of autoinflammatory diseases? *Nat Rev Rheumatol*. octubre de 2013;9(10):624-9.
143. Hayter SM, Cook MC. Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 1 de agosto de 2012;11(10):754-65.
144. Long A, Kleiner A, Looney RJ. Immune dysregulation. *J Allergy Clin Immunol*. enero de 2023;151(1):70-80.
145. Mahmood I. Human inborn errors of immunity: diagnosis and management. *Explor Immunol*. 12 de mayo de 2025;5:1003193.
146. Elston RC, Satagopan JM, Sun S. Genetic Terminology. En: Elston RC, Satagopan JM, Sun S, editores. *Statistical Human Genetics: Methods and Protocols*

- [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2012 [citado 28 de mayo de 2025]. p. 1-9. Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-1-61779-555-8\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-61779-555-8_1)
147. Torgerson TR. Chapter 5 - Genetics of primary immune deficiencies. En: Sullivan KE, Stiehm ER, editores. *Stiehm's Immune Deficiencies (Second Edition)* [Internet]. Academic Press; 2020 [citado 29 de mayo de 2025]. p. 133-42. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128167687000053>
148. Yamashita M, Inoue K, Okano T, Morio T. Inborn errors of immunity—recent advances in research on the pathogenesis. *Inflamm Regen*. 25 de marzo de 2021;41(1):9.
149. Puck JM. Molecular and genetic basis of X-linked immunodeficiency disorders. *J Clin Immunol*. 1 de marzo de 1994;14(2):81-9.
150. Patwardhan D. Mendelian Principle of Inheritance. En: Kar D, Sarkar S, editores. *Genetics Fundamentals Notes* [Internet]. Singapore: Springer Nature; 2022 [citado 29 de mayo de 2025]. p. 53-83. Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-981-16-7041-1\\_2](https://doi.org/10.1007/978-981-16-7041-1_2)
151. Dey P. Sanger Sequencing and Next Generation Gene Sequencing: Basic Principles and Applications in Pathology. En: Dey P, editor. *Basic and Advanced Laboratory Techniques in Histopathology and Cytology* [Internet]. Singapore: Springer Nature; 2022 [citado 29 de mayo de 2025]. p. 247-61. Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-981-19-6616-3\\_23](https://doi.org/10.1007/978-981-19-6616-3_23)
152. Chapman SJ, Hill AVS. Human genetic susceptibility to infectious disease. *Nat Rev Genet*. marzo de 2012;13(3):175-88.
153. Karki R, Pandya D, Elston RC, Ferlini C. Defining “mutation” and “polymorphism” in the era of personal genomics. *BMC Med Genomics*. 15 de julio de 2015;8(1):37.
154. Rider NL, Truxton A, Ohrt T, Margolin-Katz I, Horan M, Shin H, et al. Validating inborn error of immunity prevalence and risk with nationally representative electronic health record data. *J Allergy Clin Immunol*. 1 de junio de 2024;153(6):1704-10.
155. Farzad R, Blaukovitch J, Rider NL. Identifying Precise Disparities Among Persons With Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 1 de febrero de 2025;13(2):396-7.
156. Vásquez E, Villada F, Orrego JC, Franco JL. Espectro de las inmunodeficiencias primarias en Colombia: reporte del Centro Nacional de Referencia Jeffrey Modell para diagnóstico e investigación en inmunodeficiencias primarias (CJM-UDEA). *Iatreia*. 9 de julio de 2013;26(3-S):S-43.
157. Condino-Neto A. The relevance of collaborative work: the Latin American Society for Immunodeficiencies (LASID) registry model. *Clin Exp Immunol*. diciembre de 2014;178(Suppl 1):16-7.
158. Seminario G, Gonzalez-Serrano ME, Aranda CS, Grumach AS, Segundo GRS, Regairaz L, et al. The Latin American Society for Immunodeficiencies Registry. *J Clin Immunol*. 22 de octubre de 2024;45(1):28.
159. Modell V, Quinn J, Ginsberg G, Gladue R, Orange J, Modell F. Modeling strategy to identify patients with primary immunodeficiency utilizing risk management and outcome measurement. *Immunol Res*. 1 de junio de 2017;65(3):713-20.
160. QUINTI I, SORESINA A, SPADARO G, MARTINO S, DONNANNO S, AGOSTINI C, et al. Long-Term Follow-Up and Outcome of a Large Cohort of Patients with Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 1 de mayo de 2007;27(3):308-16.
161. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 1 de noviembre de 2015;136(5):1186-1205.e78.
162. Eldeniz FC, Gul Y, Yorulmaz A, Guner SN, Keles S, Reisli I. Evaluation of the 10 Warning Signs in Primary and Secondary Immunodeficient Patients. *Front Immunol*. 13 de mayo de 2022;13:900055.
163. Costagliola G, Peroni DG, Consolini R. Beyond Infections: New Warning Signs for Inborn Errors of Immunity in Children. *Front Pediatr* [Internet]. 10 de junio de 2022 [citado 30 de mayo de 2025];10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2022.855445/full>
164. Merck Manual Professional Edition [Internet]. [citado 30 de mayo de 2025]. Approach to the Patient With Suspected Immunodeficiency - Immunology; Allergic Disorders. Disponible en: <https://www.merckmanuals.com/professional/immunology-allergic-disorders/immunodeficiency-disorders/approach-to-the-patient-with-suspected-immunodeficiency>
165. van der Spek J, Groenwold RHH,

- van der Burg M, van Montfrans JM. TREC Based Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency Disease: A Systematic Review. *J Clin Immunol*. 1 de mayo de 2015;35(4):416-30.
166. Priel DL, Lau K, Fink DL, Kuhns DB. Functional assays for the diagnosis of chronic granulomatous disease. *J Immunol Methods*. 1 de febrero de 2025;537:113820.
167. Coss SL, Zhou D, Chua GT, Aziz RA, Hoffman RP, Wu YL, et al. The complement system and human autoimmune diseases. *J Autoimmun*. 1 de mayo de 2023;137:102979.
168. Oliveira JB, Fleisher TA. Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. febrero de 2010;125(2 Suppl 2):S297-305.
169. Ziegler JB, Ballow M. Primary Immunodeficiency: New Approaches in Genetic Diagnosis, and Constructing Targeted Therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. marzo de 2019;7(3):839-41.
170. Rao VK, Šedivá A, Dalm VASH, Plebani A, Schuetz C, Shcherbina A, et al. A randomised, placebo-controlled, phase III trial of leniolisib in activated phosphoinositide 3-kinase delta (PI3K $\delta$ ) syndrome (APDS): Adolescent and adult subgroup analysis. *Clin Immunol*. 1 de enero de 2025;270:110400.
171. Lee K, Abraham RS. Next-generation sequencing for inborn errors of immunity. *Hum Immunol*. 1 de noviembre de 2021;82(11):871-82.
172. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 12 de septiembre de 2018;14(2):61.
173. Durandy A, Kracker S, Fischer A. Primary antibody deficiencies. *Nat Rev Immunol*. julio de 2013;13(7):519-33.
174. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 12 de septiembre de 2018;14(2):61.
175. Min Q, Meng X, Wang JY. Primary Antibody Deficiencies. En: Wang JY, editor. *B Cells in Immunity and Tolerance* [Internet]. Singapore: Springer; 2020 [citado 13 de junio de 2025]. p. 117-44. Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-981-15-3532-1\\_10](https://doi.org/10.1007/978-981-15-3532-1_10)
176. Cunningham-Rundles C, Maglione PJ. Common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. mayo de 2012;129(5):1425-1426.e3.
177. Gathmann B, Mahlaoui N, Gérard L, Oksenhendler E, Warnatz K, Schulze I, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 1 de julio de 2014;134(1):116-126.e11.
178. Park MA, Li JT, Hagan JB, Maddox DE, Abraham RS. Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease. *The Lancet*. agosto de 2008;372(9637):489-502.
179. Diagnosis Criteria – ESID [Internet]. [citado 13 de junio de 2025]. Disponible en: <https://esid.org/working-parties/registry-working-party/diagnosis-criteria/>
180. Velthof L, Geldof J, Truyens M, Van Dorpe J, Ferdinand L, De Vriendt C, et al. Gastrointestinal Disease in Common Variable Immunodeficiency Disorder (CVID): Histological Patterns, Diagnostic Clues and Pitfalls for the Pathologist and Gastroenterologist. *J Clin Med*. enero de 2025;14(2):497.
181. de Valles-Ibáñez G, Esteve-Solé A, Piquer M, González-Navarro EA, Hernandez-Rodríguez J, Laayouni H, et al. Evaluating the Genetics of Common Variable Immunodeficiency: Monogenetic Model and Beyond. *Front Immunol* [Internet]. 14 de mayo de 2018 [citado 13 de junio de 2025];9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2018.00636/full>
182. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, De La Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. enero de 2016;4(1):38-59.
183. Maffucci P, Filion CA, Boisson B, Itan Y, Shang L, Casanova JL, et al. Genetic Diagnosis Using Whole Exome Sequencing in Common Variable Immunodeficiency. *Front Immunol* [Internet]. 13 de junio de 2016 [citado 13 de junio de 2025];7. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2016.00220/full>
184. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, et al. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood*. 1 de enero de 2008;111(1):77-85.
185. Mokhantar K, Allaoui A, Ailal F, Bakkouri JE, Ouazahrou K, Errami A, et al. Classification of common variable immunodeficiency through immunological and clinical phenotyping in Moroccan patients. *Qatar Med J*. 26 de noviembre de 2023;2023(2):23.
186. Mokhantar K, Abire A, Ailal F, Bakkouri JE, Ouazahrou K, Errami A, et al.

- Classification of Common Variable Immunodeficiency Using Measurement of B-cell Subsets in Moroccan Patients. *Turk J Immunol.* 26 de abril de 2023;11(1):29-36. 187.
- Ho H en, Cunningham-Rundles C. Non-infectious Complications of Common Variable Immunodeficiency: Updated Clinical Spectrum, Sequelae, and Insights to Pathogenesis. *Front Immunol [Internet].* 7 de febrero de 2020 [citado 13 de junio de 2025];11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.00149/full> 188.
- De Felice B, Nigro E, Polito R, Rossi FW, Pecoraro A, Spadaro G, et al. Differently expressed microRNA in response to the first Ig replacement therapy in common variable immunodeficiency patients. *Sci Rep.* 8 de diciembre de 2020;10(1):21482. 189.
- Zabihi MR, Moradi Z, Safari N, Salehi Z, Kavousi K. Revealing disease subtypes and heterogeneity in common variable immunodeficiency through transcriptomic analysis. *Sci Rep.* 12 de octubre de 2024;14(1):23899. 190.
- Shajari A, Zare Ahmadabadi A, Ashrafi MM, Mahdavi T, Mirzaee M, Mohkam M, et al. Inborn errors of immunity with kidney and urinary tract disorders: a review. *Int Urol Nephrol.* 2024;56(6):1965-72. 191.
- Vanselow S, Wahn V, Schuetz C. Activated PI3K $\delta$  syndrome – reviewing challenges in diagnosis and treatment. *Front Immunol [Internet].* 20 de julio de 2023 [citado 14 de junio de 2025];14. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1208567/full> 192.
- Rao VK, Kulm E, Šedivá A, Plebani A, Schuetz C, Shcherbina A, et al. Interim analysis: Open-label extension study of leniolisib for patients with APDS. *J Allergy Clin Immunol.* enero de 2024;153(1):265-274.e9. 193.
- Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common Variable Immunodeficiency: Clinical and Immunological Features of 248 Patients. *Clin Immunol.* 1 de julio de 1999;92(1):34-48. 194.
- Berbers RM, Paganelli FL, van Montfrans JM, Ellerbroek PM, Viveen MC, Rogers MRC, et al. Gut microbial dysbiosis, IgA, and Enterococcus in common variable immunodeficiency with immune dysregulation. *Microbiome.* 16 de enero de 2025;13(1):12. 195.
- Cunningham-Rundles C, Casanova JL, Boisson B. Common variable immunodeficiency: autoimmune cytopenias and advances in molecular diagnosis. *Hematology.* 6 de diciembre de 2024;2024(1):137-42. 196.
- Khodadad A, Aghamohammadi A, Parvaneh N, Rezaei N, Mahjoob F, Bashashati M, et al. Gastrointestinal Manifestations in Patients with Common Variable Immunodeficiency. *Dig Dis Sci.* 1 de noviembre de 2007;52(11):2977-83. 197.
- Morimoto Y, Routes JM. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep.* 1 de septiembre de 2005;5(5):370-5. 198.
- Patel S, Anzilotti C, Lucas M, Moore N, Chapel H. Interstitial lung disease in patients with common variable immunodeficiency disorders: several different pathologies? *Clin Exp Immunol.* 17 de octubre de 2019;198(2):212-23. 199.
- van Stigt AC, von der Thüsen JH, Mustafa DAM, van den Bosch TPP, Lila KA, Vadgama D, et al. Granulomas in Common Variable Immunodeficiency Display Different Histopathological Features Compared to Other Granulomatous Diseases. *J Clin Immunol.* 7 de octubre de 2024;45(1):22. 200.
- Ameratunga R, Ahn Y, Tse D, Woon ST, Pereira J, McCarthy S, et al. The critical role of histology in distinguishing sarcoidosis from common variable immunodeficiency disorder (CVID) in a patient with hypogammaglobulinemia. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2 de diciembre de 2019;15(1):78. 201.
- Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. *Blood.* 8 de julio de 2010;116(1):7-15. 202.
- Abolhassani H, Sagvand ,Babak Torabi, Shokuhfar ,Tahaamin, Mirminachi ,Babak, Rezaei ,Nima, and Aghamohammadi A. A review on guidelines for management and treatment of common variable immunodeficiency. *Expert Rev Clin Immunol.* 1 de junio de 2013;9(6):561-75. 203.
- Sil A, Basu S, Joshi V, Pilia RK, Siniah S, Suri D, et al. Immunoglobulin replacement therapies in inborn errors of immunity: a review. *Front Pediatr [Internet].* 15 de febrero de 2024 [citado 15 de junio de 2025];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2024.1368755/full> 204.
- Durandy A, Kaveri SV, Kuijpers TW, Basta M, Miescher S, Ravetch JV, et al. Intravenous immunoglobulins – understanding properties and mechanisms. *Clin Exp Immunol.* diciembre de 2009;158(Suppl 1):2-13.

205. Medina R, Zerbe C. Chapter 50 - Management and prophylaxis of infections in primary immunodeficiency. En: Chang C, editor. *Allergic and Immunologic Diseases* [Internet]. Academic Press; 2022 [citado 15 de junio de 2025]. p. 1447-78. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323950619000515>
206. Kapousouzi A, Kalala F, Sarrou S, Farmaki E, Antonakos N, Kakkas I, et al. A Nationwide Study of the Delayed Diagnosis and the Clinical Manifestations of Predominantly Antibody Deficiencies and CTLA4-Mediated Immune Dysregulation Syndrome in Greece. *Medicina (Mex)*. 8 de mayo de 2024;60(5):782.
207. Shillitoe B, Duque JSR, Lai SHY, Lau TM, Chan JCH, Bourne H, et al. Outcomes of X-Linked Agammaglobulinaemia Patients. *J Clin Immunol*. 14 de noviembre de 2024;45(1):40.
208. Hendriks RW, Bredius ,Robbert GM, Pike-Overzet ,Karin, and Staal FJ. Biology and novel treatment options for XLA, the most common monogenetic immunodeficiency in man. *Expert Opin Ther Targets*. 1 de agosto de 2011;15(8):1003-21.
209. Kanegane H, Tanita K, Nishimura M, Tomomasa D, Inoue K, Kanamori T, et al. Revisiting X-linked agammaglobulinemia. *J Hum Immun*. 28 de abril de 2025;1(1):e20250020.
210. El-Sayed ZA, Abramova I, Aldave JC, Al-Herz W, Bezrodnik L, Boukari R, et al. X-linked agammaglobulinemia (XLA): Phenotype, diagnosis, and therapeutic challenges around the world. *World Allergy Organ J*. 1 de enero de 2019;12(3):100018.
211. Hernandez-Trujillo VP, Scalchunes C, Cunningham-Rundles C, Ochs HD, Bonilla FA, Paris K, et al. Autoimmunity and Inflammation in X-linked Agammaglobulinemia. *J Clin Immunol*. 1 de agosto de 2014;34(6):627-32.
212. Sigmon JR, Kasasbeh E, Krishnaswamy G. X-linked agammaglobulinemia diagnosed late in life: case report and review of the literature. *Clin Mol Allergy*. 2 de junio de 2008;6(1):5.
213. Cai G, Wong-Pack A, Scott O, Betschel S, Garkaby J. Never Say Never—Delayed and Unusual Presentations of XLA in Two Patients with a Kinase-Domain Variant. *J Hum Immun*. 25 de abril de 2025;1(CIS2025):CIS2025abstract.63.
214. Matsunaga T, Naganuma K, Tanabe N, Mori Y, Nagata M, Momose S, et al. Immune Thrombocytopenia in an Adult With X-linked Agammaglobulinemia: A Case Report. *eJHaem*. 2025;6(2):e1101.
215. Franco S, Fuchs ,Joseph, Dinner ,Shira, and Ma S. B-ALL in a 21-year-old male with X-linked agammaglobulinemia (XLA): a case report and review of B-cell malignancies in XLA. *Leuk Lymphoma*. 21 de marzo de 2025;66(4):801-3.
216. Nishimura A, Uppuluri R, Raj R, Swaminathan VV, Cheng Y, Abu-Arja RF, et al. An International Survey of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for X-Linked Agammaglobulinemia. *J Clin Immunol*. 1 de noviembre de 2023;43(8):1827-39.
217. Sun D, Heimall JR, Greenhawt MJ, Bunin NJ, Shaker MS, Romberg N. Cost Utility of Lifelong Immunoglobulin Replacement Therapy vs Hematopoietic Stem Cell Transplant to Treat Agammaglobulinemia. *JAMA Pediatr*. 1 de febrero de 2022;176(2):176-84.
218. Shillitoe BMJ, Ponsford M, Slatter MA, Evans J, Struik S, Cosgrove M, et al. Haematopoietic Stem Cell Transplant for Norovirus-Induced Intestinal Failure in X-linked Agammaglobulinemia. *J Clin Immunol*. 1 de octubre de 2021;41(7):1574-81.
219. Wijeyesinghe S, Chinen J. Gene therapy for inborn errors of immunity: Current clinical progress. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1 de junio de 2025;134(6):630-8.
220. Morgan G, Levinsky RJ. Clinical significance of IgG subclass deficiency. *Arch Dis Child*. julio de 1988;63(7):771-3.
221. Hanson L., Söderström R, Nilssen DE, Theman K, Björkander J, Söderström T, et al. IgG subclass deficiency with or without IgA deficiency. *Clin Immunol Immunopathol*. noviembre de 1991;61(2):S70-7.
222. Jefferis R, Kumararatne DS. Selective IgG subclass deficiency: quantification and clinical relevance. *Clin Exp Immunol*. 28 de junio de 2008;81(3):357-67.
223. Buckley RH. Immunoglobulin G subclass deficiency: Fact or fancy? *Curr Allergy Asthma Rep*. 1 de septiembre de 2002;2(5):356-60.
224. Khokar A, Gupta S. Clinical and Immunological Features of 78 Adult Patients with Primary Selective IgG Subclass Deficiencies. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 1 de octubre de 2019;67(5):325-34.
225. Kuijpers TW, van Montfrans JM. IgG Subclass Deficiency and Specific

- Polysaccharide Antibody Deficiency (SPAD). En: *Encyclopedia of Medical Immunology* [Internet]. Springer, New York, NY; 2020 [citado 15 de junio de 2025]. p. 358-62. Disponible en: [https://link.springer.com/rwe/10.1007/978-1-4614-8678-7\\_37](https://link.springer.com/rwe/10.1007/978-1-4614-8678-7_37)
226. Jang JH, Kim JH, Park HS. Current Issues in the Management of IgG Subclass Deficiencies in Adults With Chronic Respiratory Diseases. *Allergy Asthma Immunol Res.* 7 de septiembre de 2023;15(5):562-79.
227. Dogru D, Dogru Y, Atschekzei F, Elsayed A, Dubrowskaja N, Ernst D, et al. Reappraisal of IgG subclass deficiencies: a retrospective comparative cohort study. *Front Immunol.* 17 de abril de 2025;16:1552513.
228. Burnim M, Putcha N, LaFon D, Woo H, Azar A, Groenke L, et al. Serum Immunoglobulin G Levels Are Associated with Risk for Exacerbations: An Analysis of SPIROMICS. *Am J Respir Crit Care Med.* febrero de 2025;211(2):215-21.
229. Hammarström L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol.* 24 de diciembre de 2001;120(2):225-31.
230. Swain S, Selmi C, Gershwin ME, Teuber SS. The clinical implications of selective IgA deficiency. *J Transl Autoimmun.* diciembre de 2019;2:100025.
231. Ammann AJ, Hong R. Selective IgA deficiency and autoimmunity. *Clin Exp Immunol.* diciembre de 1970;7(6):833-8.
232. Wang B, Singh H, Ellis M, Barisoni L, Howell DN. Hidden in the Absence: Clinicopathologic Insights on Kidney Diseases Associated With Selective IgA Deficiency. *Lab Invest.* 1 de julio de 2025;105(7):104163.
233. Yan C, Qiu ,Junke, Pan ,Xiaohong, Huang ,Xiaoqin, Pan ,Lei, Wang ,Caihong, et al. Mixed Pulmonary Infection, Asthma, and Nephrotic Syndrome in a Patient Diagnosed with Selective IgA Deficiency: A Case Report. *J Inflamm Res.* 31 de diciembre de 2025;18:127-32.
234. Louis AG, Gupta S. Primary Selective IgM Deficiency: An Ignored Immunodeficiency. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1 de abril de 2014;46(2):104-11.
235. Batista CHR, Smanio MCM, Poltronieri PB, Resende LL, Kokron CM, Barros MT, et al. Selective IgM deficiency: evaluation of 75 patients according to different diagnostic criteria. *Immunol Res.* 16 de diciembre de 2024;73(1):15.
236. Gupta S, Gupta A. Defining Primary Selective IgM Deficiency. *J Clin Immunol.* 1 de mayo de 2019;39(4):350-2.
237. Gupta S, Gupta A. Selective IgM Deficiency—An Underestimated Primary Immunodeficiency. *Front Immunol* [Internet]. 5 de septiembre de 2017 [citado 15 de junio de 2025];8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2017.01056/full>
238. Chovancova Z, Kralickova P, Pejchalova A, Bloomfield M, Nechvatalova J, Vlkova M, et al. Selective IgM Deficiency: Clinical and Laboratory Features of 17 Patients and a Review of the Literature. *J Clin Immunol.* 1 de agosto de 2017;37(6):559-74.
239. Taietti I, Votto M, De Filippo M, Naso M, Montagna L, Montagna D, et al. Selective IgM Deficiency: Evidence, Controversies, and Gaps. *Diagnostics.* enero de 2023;13(17):2861.
240. Warrington AE, Bieber AJ, Ciric B, Pease LR, Van Keulen V, Rodriguez M. A recombinant human IgM promotes myelin repair after a single, very low dose. *J Neurosci Res.* 2007;85(5):967-76.
241. Perrard N, Stabler S, Sanges S, Terriou L, Lamblin C, Gaillard S, et al. Diagnosis, Characteristics, and Outcome of Selective Anti-polysaccharide Antibody Deficiencies In A Retrospective Cohort of 55 Adult Patients. *J Clin Immunol.* 2025;45(1):82.
242. de Vries E, Rijkers GT. Chapter 21 - Specific antibody deficiency. En: Sullivan KE, Stiehm ER, editores. *Stiehm's Immune Deficiencies (Second Edition)* [Internet]. Academic Press; 2020 [citado 17 de junio de 2025]. p. 537-42. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128167687000211>
243. Cheng YK, Decker PA, O'Byrne MM, Weiler CR. Clinical and laboratory characteristics of 75 patients with specific polysaccharide antibody deficiency syndrome.
244. Hamami A, Rkain M, Benhachem M, Ghannam A, Elouali A, Babakhoua A, et al. Late Onset Combined Immune Deficiency (LOCID) Revealed by a Haemolytic Anaemia in a Child: A Case Report. *Open J Pediatr.* 8 de mayo de 2023;13(3):347-51.
245. Hashiguchi S, Tomomasa D, Nishikawa T, Ishikawa S, Akaike H, Kobae H, et al. 18q Deletion Syndrome Presenting with Late-Onset Combined Immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 19 de junio de 2024;44(7):154.
246. Salvati L, Palterer B, Cosmi L. Late-

- Onset and Hypomorphic Presentation of Severe Combined Immune Deficiency. En: D'Elis MM, editor. *Severe Combined Immunodeficiency* [Internet]. Cham: Springer Nature Switzerland; 2024 [citado 17 de junio de 2025]. p. 91-101. Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-3-031-78864-2\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-031-78864-2_6)
247. Malphettes M, Gérard L, Carmagnat M, Mouillot G, Vince N, Boutboul D, et al. Late-Onset Combined Immune Deficiency: A Subset of Common Variable Immunodeficiency with Severe T Cell Defect. *Clin Infect Dis*. noviembre de 2009;49(9):1329-38.
248. Ameratunga R, Ahn Y, Jordan A, Lehnert K, Brothers S, Woon ST. Keeping it in the family: the case for considering late-onset combined immunodeficiency a subset of common variable immunodeficiency disorders. *Expert Rev Clin Immunol*. 3 de julio de 2018;14(7):549-56.
249. Lodha N, Shankar Meena D, Bhellum P, R. NT, C. SF, Khatod Y, et al. *Aspergillus terreus* pulmonary infection in a patient with late-onset combined immunodeficiency: a case report with literature review. *Ther Adv Infect Dis*. 1 de septiembre de 2024;11:20499361241265932.
250. Janssen LMA, Reijnen ICGM, Milito C, Edgar D, Chapel H, Vries E de, et al. Protocol for the unclassified primary antibody deficiency (unPAD) study: Characterization and classification of patients using the ESID online Registry. *PLOS ONE*. 25 de marzo de 2022;17(3):e0266083.
251. Hanitsch LG, Löbel M, Mieves JF, Bauer S, Babel N, Schweiger B, et al. Cellular and humoral influenza-specific immune response upon vaccination in patients with common variable immunodeficiency and unclassified antibody deficiency. *Vaccine*. 5 de mayo de 2016;34(21):2417-23.
252. Keles S, Artac H, Kara R, Gokturk B, Ozen A, Reisli I. Transient hypogammaglobulinemia and unclassified hypogammaglobulinemia: 'Similarities and differences': Children with transient and unclassified hypogammaglobulinemia. *Pediatr Allergy Immunol*. 1 de julio de 2010;21(5):843-51.
253. Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes | Request PDF. ResearchGate [Internet]. [citado 30 de mayo de 2025]; Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/325056364\\_Global\\_report\\_on\\_primary\\_immunodeficiencies\\_2018\\_update\\_from\\_the\\_Jeffrey\\_Modell\\_Centers\\_Network\\_on\\_disease\\_classification\\_regional\\_trends\\_treatment\\_modalities\\_and\\_physician\\_reported\\_outcomes](https://www.researchgate.net/publication/325056364_Global_report_on_primary_immunodeficiencies_2018_update_from_the_Jeffrey_Modell_Centers_Network_on_disease_classification_regional_trends_treatment_modalities_and_physician_reported_outcomes)
254. Ouederni M, Vincent QB, Frange P, Touzot F, Scerra S, Bejaoui M, et al. Major histocompatibility complex class II expression deficiency caused by a RFXANK founder mutation: a survey of 35 patients. *Blood*. 10 de noviembre de 2011;118(19):5108-18.
255. Tadmouri GO, Nair P, Obeid T, Al Ali MT, Al Khaja N, Hamamy HA. Consanguinity and reproductive health among Arabs. *Reprod Health*. 2009;6(1).
256. Seminario G, Gonzalez-Serrano ME, Aranda CS, Grumach AS, Segundo GRS, Regairaz L, et al. The Latin American Society for Immunodeficiencies Registry. *J Clin Immunol*. 22 de octubre de 2024;45(1):28.
257. Fried AJ, Bonilla FA. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Primary Antibody Deficiencies and Infections. *Clin Microbiol Rev*. julio de 2009;22(3):396-414.
258. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Assessment and clinical interpretation of reduced IgG values. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1 de septiembre de 2007;99(3):281-3.
259. Rosenzweig SD, Kobrynski L, Fleisher TA. Laboratory evaluation of primary immunodeficiency disorders. En: *Stiehm's Immune Deficiencies* [Internet]. Elsevier; 2020 [citado 17 de diciembre de 2025]. p. 115-31. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128167687000041>
260. Liu J, Yin W, Westerberg LS, Lee P, Gong Q, Chen Y, et al. Immune Dysregulation in IgG4-Related Disease. *Front Immunol*. 1 de septiembre de 2021;12:738540.
261. Voysey M, Fanshawe TR, Kelly DF, O'Brien KL, Kandasamy R, Shrestha S, et al. Serotype-Specific Correlates of Protection for Pneumococcal Carriage: An Analysis of Immunity in 19 Countries. *Clin Infect Dis*. 5 de marzo de 2018;66(6):913-20.
262. Ladomenou F, Gaspar B. How to use immunoglobulin levels in investigating immune deficiencies. *Arch Dis Child - Educ Pract Ed*. junio de 2016;101(3):129-35.
263. Fong SW, Qaqundah BY, Taylor WF. Developmental Patterns of ABO

Isoagglutinins in Normal Children Correlated with the Effects of Age, Sex, and Maternal Isoagglutinins. *Transfusion (Paris)*. 1974;14(6):551-9.

264. Ulloa-Gutiérrez R, Morice-Trejos A, Ávila-Agüero ML, Ulloa-Gutiérrez R, Morice-Trejos A, Ávila-Agüero ML. El regreso del sarampión. *Acta Médica Costarric*. diciembre de 2017;59(4):128-9.

265. Kokuina E, Breff-Fonseca MC, Villegas-Valverde CA, Mora-Díaz I. Normal Values of T, B and NK Lymphocyte Subpopulations in Peripheral Blood of Healthy Cuban Adults. *MEDICC Rev*. 11 de noviembre de 2019;21:16-21.

266. Laura BR, Alexander VH, Nora SM, Gabriela LH, Dolores MM, Noemi GH, et al. Association of clinical manifestations and B cell subsets with Freiburg and Paris classifications in patients with Common Variable Immunodeficiency (CVID). *Front Immunol [Internet]*. 2015 [citado 17 de diciembre de 2025];6. Disponible en: [http://www.frontiersin.org/Community/AbstractDetails.aspx?ABS\\_DOI=10.3389/conf.fimmu.2015.05.00128](http://www.frontiersin.org/Community/AbstractDetails.aspx?ABS_DOI=10.3389/conf.fimmu.2015.05.00128)

267. Patuzzo G, Barbieri A, Tinazzi E, Veneri D, Argentino G, Moretta F, et al. Autoimmunity and infection in common variable immunodeficiency (CVID). *Autoimmun Rev*. septiembre de 2016;15(9):877-82.

268. Tofighi Zavareh F, Mirshafiey A, Yazdani R, Keshtkar AA, Abolhassani H, Mahdavian SA, et al. Immunophenotypic and functional analysis of lymphocyte subsets in common variable immunodeficiency patients without monogenic defects. *Scand J Immunol*. 2022;96(1):e13164.

269. Decoding T and B cell dynamics in inborn errors of immunity: insights into immune dysfunction: Expert Review of Clinical Immunology: Vol 21, No 9 [Internet]. [citado 17 de diciembre de 2025]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1744666X.2025.2564399>

270. Nicolay U, Kiessling P, Berger M,

Gupta S, Yel L, Roifman CM, et al. Health-related quality of life and treatment satisfaction in North American patients with primary immunodeficiency diseases receiving subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Clin Immunol*. enero de 2006;26(1):65-72.

271. Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N. Home-Based Subcutaneous Immunoglobulin Versus Hospital-Based Intravenous Immunoglobulin in Treatment of Primary Antibody Deficiencies: Systematic Review and Meta Analysis. *J Clin Immunol*. 1 de diciembre de 2012;32(6):1180-92.

272. Von Achenbach C, Hevia Hernandez G, Von Gunten S. The Choice between Intravenous and Subcutaneous Immunoglobulins: Aspects for Consideration. *Pharmacology*. 2022;107(11-12):556-63.

273. Management of inborn errors of immunity. En: *Inborn Errors of Immunity [Internet]*. Academic Press; 2021 [citado 17 de diciembre de 2025]. p. 345-61.

Disponible en: <https://www.sciencedirect.com:5037/science/chapter/edited-volume/pii/B9780128210284000038>

274. Dell'Orso G, Bagnasco F, Giardino S, Pierri F, Ferrando G, Di Martino D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity: 30-year single-center experience. *Front Immunol*. 7 de febrero de 2023;14:1103080.

275. Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 4 de junio de 2009;113(23):5711-9.

276. Lurain NS, Chou S. Antiviral Drug Resistance of Human Cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev*. octubre de 2010;23(4):689-712.

277. Isaacs JD, Burmester GR. Smart battles: immunosuppression versus immunomodulation in the inflammatory RMDs. *Ann Rheum Dis*. 1 de agosto de 2020;79(8):991-3.