

Multimed 2018; 22 (2)

MARZO-ABRIL

ARTICULO ORIGINAL

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS GRANMA
HOSPITAL PROVINCIAL CARLOS MANUEL DE CÉSPEDES
BAYAMO. GRANMA**

**Inmunodeficiencias humorales en niños de 1-5 años.
Principales enfermedades infecciosas asociadas. Granma.
2012-2017**

**Humoral immunodeficiencies in children 1-5 years old. Main
infectious diseases associated. Granma. 2012-2017**

Esp. Inmunol. /MGI Bárbara de la Caridad Addine Ramírez, ^I Esp. Inmunol. Reynel Marrón González, ^{II} Lic. Leng. Lit. Ing. Misella Reyes Fajardo, ^I MsC. Educ. Sup. Ramón Luis Fonseca González. ^I

^I Filial de Ciencias Médicas Dr. Efraín Benítez Popa. Bayamo. Granma, Cuba.

^{II} Centro Médico Ambulatorio, Hospital General Docente Carlos M. Céspedes. Bayamo. Granma, Cuba.

RESUMEN

Las inmunodeficiencias son un conjunto de enfermedades por alteraciones cualitativas o cuantitativas en los componentes del sistema inmunitario, cuya principal manifestación clínica es la asociación con enfermedades infecciosas. Conocer el comportamiento de las inmunodeficiencias humorales y las infecciones que se asocian contribuye al correcto

diagnóstico y tratamiento de los pacientes, a la planificación correcta de recursos costosos y a mantener coberturas vacunales adecuadas. Se realizó un estudio analítico de casos y controles en el Centro Médico Ambulatorio de Granma del 2012 al 2017, dirigido a describir el comportamiento de las inmunodeficiencias humorales en niños de 1-5 años y su asociación a enfermedades infecciosas. La muestra estuvo constituida por 156 pacientes, 52 con inmunodeficiencias, considerados casos y 104 sin inmunodeficiencias que conformaron el grupo control. Se analizó edad, sexo, presencia de alergias, infecciones asociadas y la frecuencia de aparición de las inmunodeficiencias humorales. El procesamiento estadístico incluyó estadística descriptiva, haciendo uso de medidas de resumen para variables cualitativas. Se emplearon las pruebas del chi-cuadrado y *odds ratio* con un nivel de significación del 5 % para identificar la asociación entre variables. Entre los inmunodeficientes predominaron los individuos de 2 años y el sexo masculino. La inmunodeficiencia más frecuente fue el déficit de IgA. La edad no se asoció con la posibilidad de padecer diferentes tipos de inmunodeficiencia. Entre las enfermedades infecciosas asociadas, la de mayor vínculo fueron las neumonías y las otitis. El catarro común no se asoció con las inmunodeficiencias.

Palabras clave: enfermedades del sistema inmunológico, inmunidad humoral, deficiencia de IgA, aganmaglobulinemia, enfermedades infecciosas.

ABSTRACT

Immunodeficiencies are a set of diseases by qualitative or quantitative alterations in the components of the immune system, whose main clinical manifestation is the association with infectious diseases. Knowing the behaviour of humoral immunodeficiencies and associated infections contribute to the correct diagnosis and treatment of patients, to the correct planning of expensive resources and to maintain adequate vaccination coverage. An analytical study of cases and controls was carried out at the Granma Ambulatory Medical Center from 2012 to 2017, aimed at describing the behaviour of humoral immunodeficiencies in children aged 1-5 years and their association with infectious diseases. The sample consisted of 156 patients, 52 with immunodeficiencies, considered cases and 104 without immunodeficiencies that made up the control group. Age, sex, presence of allergies, associated infections and frequency of appearance of humoral immunodeficiencies were analysed. The statistical processing included descriptive statistics, making use of summary measures for qualitative variables. Chi-square and odds ratio tests with a significance level of 5 % were used to identify the association between variables.

Among the immunodeficient individuals of 2 years and the male sex predominated. The most frequent immunodeficiency was IgA deficiency. Age was not associated with the possibility of suffering from different types of immunodeficiency. Among the associated infectious diseases, pneumonias and otitis were the most common. The common cold was not associated with immunodeficiencies.

Key words: immune system disease, humoral immunity, IgA deficiency, agammaglobulinemia, communicable diseases.

INTRODUCCIÓN

La actividad anti-infecciosa en el ser humano se logra gracias a una extraordinaria organización del sistema inmune que controla a la gran mayoría de los microorganismos infecciosos que atacan al ser humano. ¹

Las enfermedades por inmunodeficiencias son un grupo de trastornos que reflejan un déficit cuantitativo y cualitativo en uno o más componentes del sistema inmunológico, afectándose la homeostasis anti infecciosas, ¹ que se manifiesta en la aparición de infecciones recurrentes, entre otros, síntomas y signos no menos importantes. ² Las causas pueden estar presentes desde el nacimiento debido a la alteración de un gen (inmunodeficiencias primarias, en lo adelante IDP) ³ o desarrollarse con el paso de los años secundario a otra afección o condición (inmunodeficiencias secundarias). ⁴

En 1952, Bruton diagnosticó la primera IDP, una agammaglobulinemia; también en la década de los 50 se describe la enfermedad granulomatosa crónica. En la década siguiente se describen nuevas IDP, entre ellas el déficit selectivo de IgA, el síndrome de hiper IgM y la anomalía de Di George. A finales de los años 60, la nomenclatura de las IDP era insuficiente, por tal motivo la Organización Mundial de Salud (OMS) reúne a los expertos para crear una clasificación coherente de estas enfermedades. A partir de 1996 esta clasificación recibió el aval de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS por sus siglas en inglés). El avance en el entendimiento de la etiopatogenia de las IDP en los últimos 20 años propició la creación de la nueva y actual clasificación por la IUIS en el año 2003, la cual se actualiza periódicamente. Esta clasificación establece un algoritmo para el diagnóstico basado en la presencia de signos clínicos de alarma y estudios inmunológicos.

Las alteraciones humorales son las más frecuentes y corresponden alrededor del 50 % de todas las inmunodeficiencias, las celulares corresponden al 20 a 30 %, el déficit fagocítico al 18 % y del complemento al 2 %. Esta clasificación se aplica fundamentalmente a las inmunodeficiencias primarias.^{6,7}

En los países en vías de desarrollo son más frecuentes las inmunodeficiencias secundarias, no así en los del primer mundo;⁸ si se considera que la causa más frecuente de inmunodeficiencia secundaria es la malnutrición.⁹ En cuanto a las inmunodeficiencias primarias se estima que la incidencia puede variar desde 1:300 o 1:700 para la más frecuente (déficit selectivo de IgA)¹⁰ hasta 1:500 000 para trastornos más severos como la inmunodeficiencia severa combinada. Todas, en su conjunto, se consideran enfermedades relativamente raras.¹¹

Se calcula que aproximadamente una de cada 500-600 personas padece una inmunodeficiencia primaria y que están diagnosticadas mucho menos personas que las que realmente las padecen. Sin embargo, las evidencias reportadas por el Parlamento Europeo indican una mayor frecuencia que la estimada.¹² La Organización Mundial de la Salud reconoce más de 300 tipos de IDP en la actualidad y se seguirán diagnosticando más según vayan mejorando las técnicas analíticas.⁹ Países como Estados Unidos, a pesar de su desarrollo científico y tecnológico también reportan un subdiagnóstico y subregistro de las IDP.¹³

En Cuba hasta mayo del 2017 se encontraban registrados en el registro nacional de inmunodeficiencias primarias (RNIDP) un total de 337. Los déficits humorales incluyen a 165 pacientes (48,96 %). Los mismos se distribuyen en diferentes tipos de inmunodeficiencias del siguiente modo: la deficiencia selectiva de IgA, 111 casos (36,3 %); inmunodeficiencia variable común, 38 casos; deficiencia de IgG, 3 casos; deficiencia de subclases de IgG, 3; deficiencia de IgM 1 y agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, 7; deficiencia de componentes del complemento, 2.¹⁴

Se considera prudente comentar que existen requisitos difíciles de lograr para incluir pacientes en el registro nacional, requiriéndose la realización de complementarios que solo se realizan en La Habana y que traen como consecuencia que exista un subregistro.¹⁴ Granma tiene incluidos en el registro nacional 2 inmunodeficiencias celulares y un humoral

específicamente déficit selectivo de IgA, cuando en realidad están diagnosticados otros casos de IDP pendientes de los citados estudios. También se incluyen en las estadísticas granmenses, que por demás están naciendo en estos años, pacientes con déficit transitorios y secundarios que aún no han podido ser descartados como IDP por criterios de edad o de persistencia de la causa primaria.

La correcta identificación de los casos y su ubicación según diagnóstico ayuda a precisar tendencias provinciales, contribuye con el registro nacional y permite planificar recursos diagnósticos y terapéuticos costosos empleados en las inmunodeficiencias. Adicionalmente, la correcta identificación de los pacientes realmente comprometidos inmunológicamente, favorece el cumplimiento del esquema de vacunación.

La identificación de las principales enfermedades infecciosas asociadas en Granma a las inmunodeficiencias humorales, facilita la contextualización de los índices internacionales de sospecha de inmunodeficiencias, organiza los servicios de las especialidades de inmunología alergia, pediatría y neumología y demuestra a la comunidad médica que no todas las infecciones dependen solo del estado inmunológico del paciente, llamando la atención sobre la necesidad de la visión integradora para el correcto diagnóstico y tratamiento de las edades pediátricas.

Los elementos anteriormente esgrimidos sirven como fundamento para la presente investigación que se realizó con el objetivo de determinar la asociación entre las principales inmunodeficiencias humorales y las enfermedades infecciosas más frecuentes en niños granmenses de 1-5 años.

MÉTODO

Se realizó un estudio analítico observacional de casos y controles en el Servicio de Inmunoalergia de la Clínica de Especialidades Médicas de Granma (CEMED) entre el 2012 y 2017.

El universo estuvo constituido por 156 pacientes con edades comprendidas entre 1 y 5 años de edad, 52 inmunodeficientes (primarias, secundarias o transitorias) considerados casos y 104 considerados controles. Todos cumplieron los criterios de inclusión (pacientes con edades entre 1 y 5 años que se atendieron en el servicio de Inmunoalergia) y no fue

aplicable la exclusión (aquellos pacientes en los que no fue posible recoger todas las variables de interés para la investigación o con sospecha de autoinmunidad); por lo que la muestra quedo igualmente constituida, con una razón entre casos y controles de 1:2. Se establecieron características comunes entre ambos grupos fueron (la misma provincia, atendidos por los mismos médicos, complementarios realizados en el mismo laboratorio, con esquema de vacunación completo.)

VARIABLES ESTUDIADAS

Independiente: inmunodeficiencias, se incluyen primarias y secundarias.

Dependientes: edad, sexo, presencia de alergia, presencia de enfermedades infecciosas.

Se emplearon los métodos generales conocidos, entre ellos los teóricos: análisis - síntesis, inductivo - deductivo e histórico - lógico; los empíricos: la observación y los estadísticos. El procesamiento estadístico incluyó estadística descriptiva, usamos medidas de resumen para variables cualitativas, frecuencia absoluta y frecuencia relativa.

Se emplearon las pruebas del chi-cuadrado y *odds ratio* con un nivel de significación del 5 % para identificar la asociación entre variables. Parámetros de asociación:

1. Asociación $OR > 1$ y $p \leq 0,05$.
2. Relación influida por el azar $OR > 1$ o $OR < 1$ y $p > 0,05$.

Se trabajó con el paquete estadístico SPSS 22 para Windows, con un nivel de confianza del 95 %. Se empleó el Microsoft Office 2010, sobre la plataforma de Windows XP. El texto se redactó con el programa Microsoft Word y para las tablas se utilizó el Microsoft Excel, en las cuales se muestran los resultados obtenidos.

ASPECTOS ÉTICOS

Los datos de los pacientes en estudio solo se escrutaron por los autores y tutores y se utilizaron sólo con fines científicos, primó el respeto a la confidencialidad e identidad de las personas bajo investigación.

RESULTADOS

Los 52 casos del estudio que presentaron inmunodeficiencias clínicas y por laboratorio se comportaron con una distribución de 21 pacientes del sexo femenino y 31 del masculino, la edad más representada fue los dos años con 13 casos (25,0 %) del total, seguido por uno, tres, y cuatro años con 11 casos en cada grupo (21,15 %). Se estudiaron seis casos con 5 años (11,53 %). La relación de la edad con el sexo mostró un valor de $p=0,697$, lo que no representó asociación significativa entre estas variables.

Los tipos de inmunodeficiencias y la relación entre estas y el sexo se muestran en la tabla 1. En cuanto a las inmunodeficiencias presentes en el estudio el déficit selectivo de IgA fue el más representado con 25 casos (48,05 %), seguido del déficit de IgG con 21 casos (40,38 %). Los déficits del complemento con 4 casos (7,8 %) y los déficits combinados de IgA con IgG y la agammaglobulinemia de Bruton con 1 caso cada uno (1,90 %), fueron infrecuentes. Predominó el sexo masculino con 31 casos, por 21 del sexo femenino y un valor de p de 0,697 que permite plantear que no existió asociación significativa entre inmunodeficiencias y sexo.

Tabla 1. Relación de los tipos de inmunodeficiencias con el sexo. Consulta de Inmunoalergia. CMA. Granma. 2012-2017.

Tipos de inmunodeficiencias	Femenino		Masculino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Déficit de IgA	10	40,00	15	60,00	25	48,07
Déficit de IgG	10	47,61	11	52,38	21	40,38
Déficit combinado de IgG e IgA	0	0,00	1	100	1	1,92
Inmunodeficiencia de Bruton	0	0,00	1	100	1	1,92
Déficit de complemento	1	25,00	3	75,00	4	7,69
Total	21	40,38	31	59,61	52	100

$p = 0,697$

La tabla número 2 muestra la asociación entre los tipos de inmunodeficiencias encontradas y la edad. El análisis estadístico arrojó un valor de p de 0,0826 por lo que no existió asociación entre la edad y los tipos de inmunodeficiencias, al menos en el rango de edad estudiado y con las inmunodeficiencias determinadas.

Tabla 2. Asociación de los tipos de inmunodeficiencias con la edad. Consulta de Inmunoalergia. CEMED. Granma. 2012-2017.

Tipos de inmunodeficiencias	Edad									
	1		2		3		4		5	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Déficit de IgA	6	54,54	6	46,15	8	72,72	5	45,45	0	0,00
Déficit de IgG	4	36,36	6	46,15	3	27,27	4	36,36	4	66,66
Déficit combinado de IgG e IgA	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	16,66
Inmunodeficiencia de Bruton	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	16,66
Déficit de complemento	1	9,09	1	7,69	0	0,00	2	18,18	0	0,00
Total	11	21,15	13	25,00	11	21,15	11	21,15	6	11,53

$p = 0,0826$

En la tabla número 3 se observa la relación entre las inmunodeficiencias y la presencia de alergias con valor de $p = 0,009$ por lo cual se puede plantear que existió asociación altamente significativa entre las mismas, los casos de inmunodeficiencias y alergias constituyeron el 53,85 % y sin alergias 24 casos para un 46,15 %. Del total de pacientes con inmunodeficiencias 25 (48,07 %) fueron los que presentaron déficit de IgA, de ellos 19 (67,85 %) presentaron alergias y 6 (25 %) no la presentaron. En este tipo de inmunodeficiencia se observó un predominio de las alergias.

Tabla 3. Asociación de los tipos de inmunodeficiencias humorales con alergias. Consulta de Inmunoalergia. CEMED. Granma. 2012-2017.

Tipos de inmunodeficiencias	Con alergias asociadas		Sin alergias asociadas		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Déficit de IgA	19	67,85	6	25,00	25	48,07
Déficit de IgG	6	21,42	15	62,50	21	40,38
Déficit combinado de IgG e IgA	1	35,71	0	0,00	1	1,92
Inmunodeficiencia de Bruton	1	35,71	0	0,00	1	1,92
Déficit de complemento	1	35,71	3	12,50	4	7,69
Total	28	53,84	24	46,15	52	100

p=0,0095

La tabla número 4 expresa la relación entre las inmunodeficiencias y las enfermedades infecciosas. El valor de p fue de 0,000; el OR igual a 56,253, por lo cual se puede plantear que existió asociación significativa entre las enfermedades infecciosas y la aparición de inmunodeficiencias en los niños. Aquellos niños que padecen inmunodeficiencia tienen 56 veces más posibilidades de padecer enfermedades infecciosas.

Tabla 4. Relación entre inmunodeficiencias y la presencia de enfermedades infecciosas. Consulta de Inmunoalergia. CEMED. Granma. 2013.

Enfermedades Infecciosas	Casos		Controles		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Sí	50	96,15	50	48,07	100	64,10
No	2	3,80	54	51,92	56	35,38
Total	52	33,44	104	66,66	156	100

p= 0,000; OR=56,253

La asociación entre la presencia de inmunodeficiencia y enfermedades infecciosas en particular se muestra en la tabla 5, en la que se evidencia que padecieron de neumonía 9 pacientes de los casos y uno de los controles con 17,30 % y 0,96 %; respectivamente, un

OR de 21,558 con $p = 0,000$, permite decir que existió asociación entre padecer de inmunodeficiencia y sufrir neumonías y que la padecerán 21 veces más los pacientes con disfunción inmunitaria.

Las otitis no catarrales pueden ser padecidas 18 veces más por pacientes inmunodeficientes que por pacientes inmunocompetentes, se muestra al analizar un $OR = 18,72$ con $p=0,00$. En orden de aparición de frecuencia las infecciones que predominaron luego de las neumonías y las otitis fueron la forunculosis con $OR=13,435$ y el impétigo con $OR=4,144$ y p en ambos casos por debajo de 0,05.

La fascitis necrotizante solo se presentó en un caso, aunque no arroja datos estadísticamente significativos es un caso grave asociado a una IDP rara. El catarro común no se asoció a inmunodeficiencias con $OR=0,483$ y $p= 0,041$, lo que permite además confirmar que esta relación no está influida por el azar.

Tabla 5. Relación entre inmunodeficiencias humorales y tipos de enfermedades infecciosas. Granma. 2012-2017.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS		CASOS (52)		CONTROLES (104)		TOTAL		P	OR	IC
		No.	%	No.	%	No.	%			
Neumonías	Si	9	17,30	1,00	0,96	10	6,41	0,000	21,558	2,65- 175,41
	No	43	82,69	103	99,04	146	93,58			
Fascitis necrotizante	Si	1	1,92	0,00	0,00	1	0,64	0,156		
	No	51	98,03	104	100	155	99,35			
Forunculosis	Si	6	11,53	1,00	0,96	7	4,48	0,003	13,435	1,57- 114,8
	No	46	88,46	103	99,04	149	95,51			
Otitis no catarrales	Si	8	15,38	1,00	0,96	9	5,76	0,005	18,72	2,25- 154,25
	No	44	84,61	103	99,04	147	94,23			
Impétigo	Si	9	17,30	2,00	1,92	11	7,05	0,010	10,67	2,21- 51,46
	No	43	82,69	102	98,07	145	92,94			
Catarro común(solo)	Si	14	26,92	45	43,26	59	37,80	0,041	0,483	0,23-0,99
	No	38	73,07	59	56,73	97	62,17			
Total		52	33,33	104	66,66	156	100			

DISCUSIÓN

Las inmunodeficiencias humorales, son las más frecuentes y además susceptibles, en muchos casos, de tratamiento sustitutivo. El conocimiento de la epidemiología de las inmunodeficiencias tanto primarias como secundarias o transitorias es una meta a nivel mundial pues su subregistro afecta a todas las naciones. En específico, las IDP son causa de mortalidad infantil antes del primer año de vida y requiere estudios genéticos poblacionales que solo se podrán realizar si las IDP están bien identificadas.¹⁵

Las edades pediátricas son las de mayor asociación con las inmunodeficiencias primarias y secundarias y existe mayor número de infecciones por factores predisponentes en estas edades. Las condiciones anatómicas del niño, la inmadurez del sistema inmune, la mayor frecuencia de los efectos sobre la inmunidad de factores como nutrición o los conocidos poliparasitismos inciden en aparición de infecciones. Lo anterior se asocia muchas veces con

las características conductuales de los niños como chuparse los dedos o llevarse los objetos a la boca, por solo poner dos ejemplos.¹⁶ La investigación coincide con estudios previos en los que predomina el sexo masculino y en otros existe paridad entre sexos. Por ejemplo, Mizar Malau y colaboradores en Francia en 2017 reportaron proporciones similares entre sexo en las enfermedades por IDP.¹² En el estudio antes citado no se definen dentro de la muestra los pacientes con déficit secundario, que son casos que si se incluyen en la presente investigación, de ese modo el mayor número de casos serían masculinos.

Las inmunodeficiencias primarias se observan en pacientes menores de un año por excelencia, donde los efectos sobre las estadísticas de las inmunodeficiencias por patrones de herencia asociados con el sexo tienen una alta incidencia, mientras que en el presente estudio los defectos descritos mayoritariamente, no tienen predominio importante por el sexo al menos en la mayoría de la bibliografía.¹⁷

El predominio en pacientes de dos años, evidenciado en esta investigación, es perfectamente entendible pues al final del primer año cesan funcionalmente los anticuerpos pasivos IgG e IgA que aportó la madre y se evidencian los déficits propios. En esta edad se manifiestan los déficits transitorios, que disminuyen a los 5 años y eso explica que la edad de menor afectación sea al cumplir el primer quinquenio de vida. Este estudio incluyó inmunodeficiencias primarias y secundarias.

La publicación por de Silva y colaboradores en 2013 sobre pacientes inmunodeficientes en Sri Lanka mostró en un total de 63 inmunodeprimidos una proporción de 1,3 del sexo masculino por 1 del sexo femenino a pesar de los pacientes tener edades superiores al año e incluso a los treinta años; en la presente investigación se coincide con el predominio masculino. En el estudio de Sri Lanka asocian estos resultados con el peso de la herencia ligada al sexo.^{18, 19} En este estudio, a pesar de que solo está incluido un caso de IDP ligada al sexo, se coincide con el estudio citado.

Los tipos de inmunodeficiencias y el sexo no se asociaron significativamente desde el punto de vista estadístico. Lo anterior está en relación con la ausencia de diferencias o asociaciones por la similitud hormonal de los niños en estas edades, además toda la literatura explica que la asociación con el sexo, se debe al predominio de inmunodeficiencias ligadas al cromosoma X como en estudio realizado en el norte de Irán, durante 21 años que

concluyó en 2017.²⁰ La presente investigación solo incluyó un caso de inmunodeficiencia ligada al cromosoma X.

Al analizar el orden por frecuencia de aparición de las inmunodeficiencias humorales se evidencio como las de mayor prevalencia las de IgA y de IgG en primer y segundo lugar respectivamente, seguidas del déficit del complemento y luego del déficit combinado de IgG con IgA y la agammaglobulinemia de Bruton. En el caso del déficit de IgA se observa una correspondencia con la mayoría de la bibliografía consultada que presentan el déficit de IgA como la inmunodeficiencia primaria más frecuente y tanto en el caso del déficit de IgA como en el déficit de la IgG, en suma, constituyen los déficits humorales que predominan en otros estudios con más de 50 % a 60 % de las inmunodeficiencias primarias.²⁰

Un estudio realizado en un periodo de 21 años reportó la mayor parte de los casos de IDP dentro del grupo de las de anticuerpos (37.23 %).²⁰

El Grupo Latinoamericano de Inmunodeficiencias, en el año 2011 presentó un estudio con 3321 pacientes, entre los cuales la inmunodeficiencia primaria (IDP) más frecuente fue la deficiencia por anticuerpos con el 53.2 %, el grupo de síndromes de IDP bien definidos con el 22.6 % y la inmunodeficiencia combinada de células B y T con el 9.5 %, ²¹ el presente trabajo coincide con lo anteriormente dicho en el hecho de que encabezan el orden de frecuencia precisamente el déficit humoral de IgA e IgG. Con respecto a las estadísticas conocidas este valor superior a la media en cuanto al déficit de anticuerpos podría estar en relación no solo con las inmunodeficiencias primarias sino también con las inmunodeficiencias secundarias.

Los resultados en cuanto a la relación de las inmunodeficiencias con la edad fueron similares a otros estudios lo cual pueden estar en relación con la similitud tanto anatómica como funcional del sistema inmunológico entre el año y los cinco años de edad, tanto de la inmunidad central como del comportamiento a nivel de la periferia. Resultados tambien similares se mostraron en Irán en 2017 donde los niños que sobrevivieron al primer año, a pesar de un diagnóstico de IDP, la diferencia entre edades hasta los 8 años no fueron importantes a diferencia de la evolucion de las enfermedades infecciosas que empeoró con la edad.²²

Si se toman como referencia los déficit selectivos de inmunoglobulinas y se consideran en conjunto las inmunodeficiencias, sin diferenciarlas en primarias y secundarias, se puede asumir que la expresión clínica de las primarias pasa por las características comunes de inmadurez inmunológica inherente a estas edades, con las llamadas inmunodeficiencias transitorias del niño o el déficit de anticuerpos antipolisacáridicos, en ocasiones no detectables por las cuantificaciones de anticuerpos totales; sumadas a los defectos hereditarios. En el caso de las secundarias, en estas edades coinciden los poliparasitismos intestinales, las inapetencias de diversas causas y el comienzo de la vida social fuera del marco familiar, ya sea en círculos infantiles o en las escuelas primarias, por tanto, se pueden establecer estas edades como grupos poblacionales y las semejanzas entre los procesos fagocíticos y de la inmunidad innata serían predominantes sobre las diferencias.

De forma similar ocurre en cuanto a los procesos celulares y humorales de los mecanismos específicos; por lo cual una población tan homogénea con respecto al sistema inmune y a características biológicas no debe tener diferencias significativas en la expresión fenotípica de las inmunodeficiencias.¹⁸

Los resultados de la presente investigación en cuanto a la presencia de alergias en niños inmunodeficientes, coinciden con Martin Robert Gaudinski, Joshua D. Milne Kainulainen que en 2017 encontraron asociación de hipogamaglobulinemia con enfermedades alérgicas como dermatitis atópica y urticaria.²⁴

Wall LA, en el 2015 en un estudio sobre deficiencias de anticuerpos realizado para comparar las manifestaciones más frecuentes de las hipogamaglobulinemias transitorias y las no clasificadas, reportaron en ambos casos asociación de estas formas clínicas de inmunodeficiencias con las alergias, sobre todo respiratorias y además se demostró una peor evolución de la marcha alérgica.⁸ Los resultados de la presente investigación coinciden con lo anteriormente dicho ya que en el caso de las inmunodeficiencias anticorpales se encontró asociación con las alergias.

Todas las inmunodeficiencias tanto primarias como secundarias predisponen a padecer de infecciones, la relación inversa está bien documentada, sobre todo en las inmunodeficiencias secundarias. La investigación mostró asociación significativa entre inmunodeficiencias y la presencia de infecciones. Se toman en consideración los efectos de algunos virus, bacterias,

parásitos entre otros, sobre el sistema inmune. Entre los más conocidos se podrían mencionar el VIH, el paludismo y la giardiasis. ^{3, 25}

Las enfermedades infecciosas conducen al uso intensivo y frecuente de antibióticos y estos dañan la microbiota humana en su totalidad y con mayor énfasis a la intestinal. Una microbiota diversa y equilibrada es necesaria para desarrollar una respuesta inmune innata y adaptativa apropiada. Existe fuerte evidencia de que la alteración del proceso normal de colonización y de la estabilidad de esta en la infancia puede llevar a alteraciones en la importante relación simbiótica, necesaria para la homeostasis inmune. Por ejemplo, los bebés que reciben un exceso de antibióticos tienen una colonización inicial inadecuada y una función inmune aberrante de la mucosa. ²⁵

Entre las principales alteraciones se reporta el déficit de IgA y el desarrollo de los linfocitos T reguladores. En esta investigación los resultados coinciden con el estudio realizado por Casadeval A en 2015 para determinar, entre otros aspectos, la relación existente entre el uso de antibióticos con las disbiosis y los déficits inmunológicos, en el mismo, más del 50 % de los casos que usaron antibióticos desarrollaron disbiosis y de ellos, el 87 % presentó secundariamente déficit de IgA. ²⁵

Se consideró útil el análisis de la relación de las inmunodeficiencias con tipos específicos de infecciones como neumonías, otitis no catarrales, impétigo y forunculosis que se asociaron de manera significativa, también se incluyó el análisis de un caso de fascitis necrotizante y del resfriado común.

En un estudio realizado en 173 pacientes con diversas infecciones a repetición, con edades comprendidas entre 1 y 20 años atendidos en el Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, dependiente de la Universidad Nacional de Asunción, se encontró que, de los 173 pacientes atendidos, el 25 % presentaban neumonías recurrentes y el 18 % otitis medias no catarrales. Se les midieron los niveles de inmunoglobulinas y en el 55 % de los pacientes se encontró niveles de IgA por debajo de 5 mg/dl, el 57 % presentaron niveles de IgG por debajo de 400 mg/dl y el 69 % presentaron niveles de IgE por encima de 200 IU/ml, ²⁶ de igual modo la presente investigación coincide con estos resultados.

La aparición de impétigos y furúnculos, causados en su mayoría por cocos piógenos resistentes a los antibióticos, se hacen más recurrente e intratables cuando se asocian con inmunodeficiencias. La investigación muestra a ambos tipos de infecciones en asociación con las inmunodeficiencias, coincidimos con la bibliografía internacional.^{18,25}

Aunque la fascitis necrotizante se asoció a un solo caso y las estadísticas en este caso no son significativas, fue de gran significación en la vida del paciente. A punto de partida de esa infección tan grave se comenzó el estudio del niño que finalmente se confirmó como un caso de una aganmaglobulinemia de Bruton, enfermedad solo reportada en 7 niños en Cuba.¹⁶

El hecho de que los cuadros catarrales no se asocien con la inmunodeficiencia y que esta relación sea estadísticamente significativa, es un hecho que debe ser incorporado por la comunidad médica. Coincide con los resultados de Ruffner melanie A, Sullivan Kathleen E et al que, en 2017, en un estudio para describir las infecciones virales asociadas a inmunodeficiencias demostraron la asociación de estas con las sinusitis, neumonías y bronquitis y niegan la asociación significativa con el resfriado común. Explican algo que también es válido en nuestro medio, son normales hasta de 8 a 10 infecciones respiratorias altas en un año, agravadas por factores anatómicos propios de la edad, las alergias y la exposición al humo del tabaco.²⁵ No se justifica el uso médico de inmunomoduladores o la interconsulta con inmunología solo por esta causa. Además, la interpretación reduccionista de algunos complementarios debe ser evitada. La interpretación integral de las infecciones lleva a llamar la atención sobre el hecho de que la inmunodeficiencia no es el único factor asociado con las infecciones.

CONCLUSIONES

Las inmunodeficiencias humorales predominaron los individuos de 2 años y el sexo masculino. La inmunodeficiencia más frecuente fue el déficit de IgA, seguido del de IgG. Entre las enfermedades infecciosas asociadas la de mayor vínculo fueron las neumonías y las otitis. El catarro común no se asoció con las inmunodeficiencias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kato LM, Kawamoto S, Mureya M, Fagarasan S. Gut TFH and IgA: key players for regulation of bacterial communities and immune homeostasis. *Immunol Cell Biol* [Internet]. 2014[citado 22 Jun 2017]; 92(1): 49-56. Disponible en: <http://www.nature.com/icb/journal/v92/n1/full/icb201354a.html>.
2. Shields AM, Patel SY. The primary immunodeficiency disorders. *Medicine*. 2017; 45(10): 597-604.
3. Bousfiha A, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova J, *et al*. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol* [Internet]. 2013 [citado 22 Jun 2017]; 33(1): 1-7. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10875-012-9751-7>.
4. Immune Deficiency Foundation. Specific Antibody Deficiency. [Internet]. 2016 [citado 22 Jun 2017]. Disponible en: <https://primaryimmune.org/about-primary-immunodeficiencies/specific-disease-types/specific-antibody-deficiency>.
5. Castillo-Leyva Y, Alonso-Remedios A, de-Lara-García G, Pardo-Martínez D, Vera-Razumova A. Signos de alarma para el diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. Una propuesta adaptada a la provincia de Cienfuegos. *Medisur* [Internet]. 2017 [citado 2016 Ene 24]; 15(6). Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3368/2456>.
6. Modell V, Knaus M, Modell F, Roifman C, Orange J, Notarangelo LD. Global overview of primary immunodeficiencies: a report from Jeffrey Modell centers worldwide focused on diagnosis, treatment, and discovery. *Immunol Res* [Internet]. 2014 [citado 24 Ene 2017]; 60(1):132–44. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12026-014-8498-z>.
7. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, Ailal F, Casanova JL, Chatila T, *et al*. The 2015 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol* [Internet]. 2015 [citado 24 Ene 2016]; 35(8): 727–38. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10875-015-0198-5>.

-
8. Wall LA, Dimitriades VR, Sorensen RU. Specific antibody deficiencies. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015; 35(4):659–70.
9. Routes JM, Verbsky JW. Immunodeficiency Presenting as an Undiagnosed Disease. *Pediatric Clin North Am*. 2017; 64(1): 27-37.
10. Rodríguez R, Sánchez N. Deficiencia selectiva de IgA. [Internet]. 2011 [citado 20 May 2017]; Disponible en: <https://primaryimmune.org/wp-content/uploads/2011/04/Deficiencia-Selectiva-de-IgA.pdf>.
11. Griffith LM, Cowan MJ, Notarangelo LD, Kohn DB, Puck JM, Pai SY, *et al*. Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) report. *J Allerg Clin Immunol* [Internet]. 2014 Feb [Citado 11 Abr 2017]; 133(2): 335–47.e11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3960312/>.
12. Mahlaoui Nr, Jais JP, Brosselin P, Mignot C, Beaurain B, Brito C, *et al*. Prevalence of primary immunodeficiencies in France is underestimated. *J Allerg Clin Immunol* [Internet]. 2017 [citado 11 abr 2016]; 140(6): 1731-3. Disponible en: <http://www.jacionline.org/article/S0091-6749%2817%2931100-4/fulltext>.
13. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J, Chatila T, Conley M, *et al*. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol* [Internet]. 2015 [citado 11 Abr 2017]; 35(8):696-726. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4659841/>.
14. Macías AC, Marsán V, Sánchez M, Ustariz C, Alfonso M, Adams Y, *et al*. Registro cubano de inmunodeficiencias primarias [CD-ROM]. La Habana: Sociedad Hematología; 2017.
15. Ocampo CJ, Peters AT. Antibody deficiency in chronic rhinosinusitis: epidemiology and burden of illness. *Am J Rhinol Allergy* [Internet] 2013 [citado 11 abr 2016]; 27(1): 34–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3903100/>.

-
16. Aghamohammadi A, Abolhassani H, Mohammadinejad P, Rezaei N. The approach to children with recurrent infections. *Iran J Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2012 [citado 11 abr 2016]; 11(2):89–109. Disponible en: <http://ijaai.tums.ac.ir/index.php/ijaai/article/view/335/335>.
17. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A, *et al.* Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. *J Clin Immunol* [Internet]. 2014 [citado 11 abr 2016]; 34(1):10–22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3930833/>.
18. Rajiva de Silva N, Gunawardena S, Rathnayake D, Wickramasingha de Silva GD. Spectrum of primary immunodeficiency disorders in Sri Lanka. *Allergy Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2013 [citado 11 Abr 2016]; 9(1): 50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3880003/>.
19. Battersby AC, Cant AJ. Symposium: immunity and infection. *Advances in primary immunodeficiencies. Paediatrics and Child Health*. 2017; 27(3):116-20.
20. Mohammadzadeh I, Moazzami B, Ghaffari J, Aghamohammadi A, Rezaei N. Primary immunodeficiency diseases in Northern Iran. *Allergol Immunopathol*. 2017; 45(3): 244-50.
21. Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, Carneiro Sampaio M, Condino Neto A, Tavares-Costa-Carvalho B, *et-al.* Primary immunodeficiency diseases in Latin America: the second report of the LAGID registry. *J Clin Immunol* [Internet]. 2007 [citado 11 Abr 2016]; 27(1):101-8. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10875-006-9052-0>.
22. Gaudinski MR, Milner JD. Atopic Dermatitis and Allergic Urticaria: Cutaneous Manifestations of Immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2017[citado 11 Jun 2017]; 37(1): 1-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5199140/>.
23. Ruffner MA, Sullivan KE, Henrickson SE. Recurrent and Sustained Viral Infections in Primary Immunodeficiencies. *Front Immunol* [Internet]. 2017 [citado 11 Ago 2017]; 19(8): 665. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.00665/full>.

24. Casadevall A, Pirofski LA. What is a host? Incorporating the microbiota into the damage-response framework. *Infect Immun* [Internet]. 2015 [citado 11 abr 2016]; 83(1): 2-7.

Disponible en: <http://iai.asm.org/content/83/1/2.long>.

25. Ferreira L, Picagua E, Martínez C, Carpinelli MM, Rovira C, Giménez V. Niveles séricos de inmunoglobulinas en niños con infecciones a repetición. *Pediatr (Asunción)* [Internet]. 2010 Ago [citado 5 Jul 2017]; 37(2): 123-6. Disponible en:

http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1683-98032010000200008.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Recibido: 6 de enero de 2018.

Aprobado: 22 de enero de 2018.

Bárbara Addine Ramírez. Filial de Ciencias Médicas Dr. Efraín Benítez Popa. Bayamo. Granma, Cuba. Email: addine@infomed.sld.cu.