PERÚ | Ministerio de Salud | Hospital Nacional Docente Madre-Niño "San Bartolomé"

N° 020 -2024-DG-HONADOMANI-SB

Resolución Directoral

Lima, 24 de ENERO de 2024

Visto, el expediente Nº 000429-24; y

CONSIDERANDO:

Que, los artículos I y II del Título Preliminar de la Ley N° 26842, Ley General de Salud dispone que la salud es condición indispensable del desarrollo humano y medio fundamental para alcanzar el bienestar individual y colectivo, y que la protección de la salud es de interés público. Por tanto, es responsabilidad del Estado regularla vigilarla y promoverla;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 302-2015/MINSA, se aprueba el documento denominado "Norma Técnica de Salud para la elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud";

Que, la Jefa del Departamento de Pediatría con Nota Informativa N°002-2024-DP-HONADOMANI.SB ante la propuesta técnica formulada por el Jefe del Servicio de Niños y a la aprobación formulada por la Oficina de Gestión de la Calidad, da opinión favorable y solicita a la Directora General que se oficialice la adopción de la Guía de Práctica Clínica: Guía Técnica para el Diagnóstico y tratamiento de las inmunodeficiencias primarias por deficiencias de anticuerpos" del Instituto Nacional de Salud del Niño- Breña;

Que, el Jefe de la Oficina de Gestión de la Calidad con Memorando N°002-OGC-2024-HONADOMANI-SB, se dirige a la Jefa del Departamento de Pediatría y emite opinión favorable para continuar con los trámites de adopción de la Guía de Práctica Clínica Guía Técnica para el Diagnóstico y tratamiento de las inmunodeficiencias primarias por deficiencias de anticuerpos" del Instituto Nacional de Salud del Niño, por parte del Departamento de Pediatría Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé";

Que, la "Norma Técnica de Salud para la elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud" ha previsto en el numeral 6.3 Pasos para la elaboración de una GPC subnumeral 4 Opción B, la adopción de la recomendación de las GPC; asimismo, dispone en el subnumeral 6.7.2 De la aprobación de otras GPC dice: Los establecimientos de Salud II-1 al III-2 podrán elaborar las GPC de acuerdo a su perfil epidemiológico de su demanda, siempre y cuando no se cuente con las GPC de nivel nacional o regional(...) y en el numeral 6.9. Del uso de las GPC en los establecimientos de salud precisa: Los

establecimientos de Salud públicos y privados del segundo y tercer nivel deben usar las GPC relacionadas a las patologías de mayor demanda en su atención;

Que, mediante Memorando N°0042-2024-DG-HONADOMANI.SB, la Directora General solicita a la jefatura de la Oficina de Asesoría Jurídica proyecte el correspondiente acto resolutivo;

Con la visación de la Dirección Adjunta, de la Oficina de Gestión de la Calidad, del Jefa del Departamento de Pediatría y de la Oficina de Asesoría Jurídica del Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé";

En uso de las facultades y atribuciones conferidas a la Directora General del Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé", mediante Resolución Ministerial N° 862-2023-SA, y del Reglamento de Organización y Funciones del Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé", aprobado mediante la Resolución Ministerial N° 884-2003-SA/DM;

SE RESUELVE:

MINISTERIO DE SALUD V°B° Dra. Juana Geng B. Departamento de Pediatría HONADOMANI "SAN BARTOLOMÉ"

Artículo 1.- **Aprobar** la Adopción de la Guía de Práctica Clínica: "Guía Técnica para el Diagnóstico y tratamiento de las inmunodeficiencias primarias por deficiencias de anticuerpos" del Instituto Nacional de Salud del Niño, por parte del Departamento de Pediatría del Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé" compuesta de veintinueve (29) folios.

Artículo 2.- **Disponer** que el Departamento de Pediatría, implemente la difusión y aplicación interna de la Guía Técnica aprobada en el Artículo 1° de la presente Resolución.

MINISTERIO DE SALUD V°B° Abog. Jonatan Muñoz C. Oficina de Asesoría Jurídica HONADOMANI "SAN BARTOLOMÉ"

Artículo 3.- **Disponer** que la Oficina de Estadística e Informática, a través del responsable del Portal de Transparencia de la Institución, se encargue de la publicación del acto resolutivo, en la dirección electrónica www.sanbartolome.gob.pe.

Regístrese y Comuníquese

Ministerio de Salud V°B° Jorge Arturo Gonzales Mora Jefe de la Oficina de Gestión de la Calidad Hospital Nacional Docente Madre-Niño "San Bartolomé"

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL DOCENTE MADRE NIÑO
"SAN BARTOLOMÉ"
Mc. Rocio De Las Mercedes León Rodriguez
DIRECTORA GENERAL
CMP. 31303 RNE: 14142

RLR/JMC/rpag
C.c.
- DA
- OGC
- DP
- OAJ
- Archivo

MINISTERIO DE SALUD

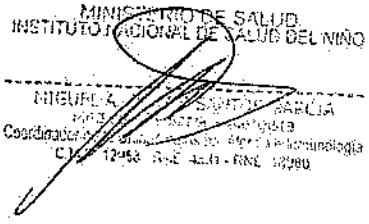
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO – BREÑA

UNIDAD FUNCIONAL DE ASMA ALERGIA INMUNOLOGÌA

GUÍA TÉCNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS POR DEFICIENCIAS DE ANTICUERPOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO - BREÑA

LIMA-PERÚ

2020



GUÍA TÉCNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS POR DEFICIENCIAS DE ANTICUERPOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO - BREÑA

CONTENIDO

INDICE 1
I. FINALIDAD 2
II. OBJETIVOS 2
III. AMBITO DE APLICACIÓN 2
IV. NOMBRE DEL PROCESO A ESTANDARIZAR 2
V. CONSIDERACIONES GENERALES 3
5.1. DEFINICIONES OPERATIVAS 3
5.2. ETIOLOGÍA 3
5.3. FISIOPATOLOGÍA 3
5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS 3
5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS 3
6. CONSIDERACIONES ESPECIFICAS 4
6.1. CUADRO CLINICO 4
6.2. CLASIFICACIÓN 4
6.2.1. Déficit predominante de anticuerpos 4
6.3. DIAGNÓSTICO 9
6.3.1. Criterios de sospecha 9
6.3.2. Diagnóstico especifico 9
6.3.3. Diagnóstico diferencial 9
6.3.4. Criterios diagnósticos de los transtornos específicos 10
6.4. EXÁMENES AUXILIARES 13
6.5. TRATAMIENTO 14
6.5.1. MEDIDAS GENERALES 14
6.5.2. RECOMENDACIONES GENERALES 14
6.5.3. INTERVENCIÓN INMUNOLOGICA ESPECIFICA 15
6.5.3.1 INMUNOGLOBULINA HUMANA 15
6.5.4 EFECTOS ADVERSOS O COLATERALES DEL TRATAMIENTO 17
6.5.5. Signos de Alarma 18
6.5.6. Criterios de alta 18
6.5.7. Pronóstico 19
6.6. COMPLICACIONES 19
6.7. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA 21
VI. BIBLIOGRAFIA 23
ANEXOS 25

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

GUÍA TÉCNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS POR DEFICIENCIAS DE ANTICUERPOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO - BREÑA

I. FINALIDAD

La finalidad de esta guía trasciende a la implementación e incorporación de recomendaciones en la práctica diaria de nuestros profesionales que atienden a pacientes con Inmunodeficiencias primarias - IDP.

Esta Guía Técnica de Diagnóstico y Tratamiento, contiene información desarrollada de forma sistemática y basadas en la mejor evidencia científica disponible

II. OBJETIVOS

- Contribuir a mejorar el diagnóstico oportuno de IDP.

- Optimizar el manejo integral del niño con IDP mediante recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica disponible y adecuada al contexto nacional.

- Apoyar al médico a tomar decisiones apropiadas frente al manejo de sus pacientes con IDP.

- Dar parámetros de referencia al personal de salud para un manejo apropiado de la enfermedad respetando la autonomía médica.

- Disminuir la brecha entre el manejo propuesto por recomendaciones basadas en la evidencia, realizadas en contextos diferentes al nuestro, y el manejo viable en la práctica clínica real en nuestro medio.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

La presente guía es elaborada por la Unidad Funcional de Asma Alergia Inmunología, pero destinada para ser usada en el Instituto Nacional de Salud del Niño – Breña u hospital nivel III-2 o Instituto especializado, enmarcada en el área de la Inmunología Clínica en pediatría. El personal de salud a quienes va dirigida la guía técnica es a médicos que laboran en nuestra institución. El ámbito de la guía estará circunscrita al diagnóstico y tratamiento de las inmunodeficiencias primarias con defectos de anticuerpos.

Población usuaria: Inmunólogos Clínicos – Alergólogos, y médicos especialistas pediatras y subespecialidades, así como, enfermeras, psicólogas, químico farmacéutico.

Población objetivo: Pacientes con diagnóstico presuntivo o definitivo de inmunodeficiencia primaria.

IV. NOMBRE DEL PROCESO A ESTANDARIZAR

Inmunodeficiencias primarias por defectos de anticuerpos: CIE X: D80 – D84. (Anexo 3)

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. DEFINICIONES OPERATIVAS

Las inmunodeficiencias humorales o por deficiencias de anticuerpos se refieren a las enfermedades que resultan de la producción de anticuerpos alterada a causa de un defecto molecular ya sea intrínseco a las células B o un fracaso de las interacciones entre células B y T. La deficiencia de anticuerpos conduce típicamente a infecciones recurrentes, a menudo graves, de las vías respiratorias por bacterias encapsuladas, tales como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* (1). Dentro de las inmunodeficiencias por deficiencias de anticuerpos encontramos en orden de frecuencia principalmente a las agammaglobulinemia primarias (ligadas al cromosoma X, autosómico recesivas y autosómico dominantes), la inmunodeficiencia común variable, las hipogammaglobulinemias transitorias, entre otras (2).

5.2. ETIOLOGÍA

Las inmunodeficiencias primarias, en general, son **alteraciones genéticas** que agrupan cientos de genes asociados a las alteraciones de la función de células y moléculas del sistema inmunitario.

5.3. FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de las alteraciones genéticas, implica alteraciones de proteínas o moléculas en las células del sistema inmunitario con defecto en la función de receptor, mensajeros u otro afectando el sistema de funcionamiento normal intra o extracelular, con incapacidad para controlar infecciones, regular mecanismos de autoinmunidad, las inmunodeficiencias humorales tienen implicancias fisiopatológicas en la producción y/o función de los anticuerpos (IgG, IgM, IgA). Las subunidades que conforman estas proteínas podrían estar alteradas y/o no cumplir con su respectiva función (3).

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La incidencia de las inmunodeficiencias primarias varía desde 1 en 400 a 1 en 500,000 nacidos vivos en países desarrollados. La mayoría de las IDP se descubren en la infancia, con un predominio de 5:1 en hombres; hasta el 40% de estos casos el diagnóstico se realiza hasta la adolescencia o en la etapa del adulto joven. La prevalencia de las IDP se estima en 1 en 2000 nacimientos vivos, y se han identificado más de 300 trastornos distintos, entre inmunodeficiencias humorales, inmunodeficiencias combinadas severas y trastornos resultantes de defectos fagocíticos y de complemento. El diagnóstico de IDP aún representa un reto en muchos países de Latinoamérica, incluido el Perú, donde tan solo se reporta 1 caso por cada 516000 habitantes. Sin embargo, se esperaría aproximadamente 300 casos de IDP por año, según la prevalencia global y la expectativa de nacidos vivos en el Perú (4). Dentro de las IDP, se ha reportado que las deficiencias de anticuerpos son las más frecuentes según un reporte peruano (5).

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

La gran mayoría de IDP son desórdenes monogénicos que siguen herencia mendeliana; sin embargo, algunas IDP son reconocidas como de origen poligénico complejo. La variabilidad en la penetrancia y expresión de la enfermedad, así como la interacción entre

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
MIGUEL A. [illegible] SANTOS GARCÍA

factores genéticos y medioambientales puede contribuir a la diversidad fenotípica de las IDP (6).

5.5.1. Medio ambiente

No determinado.

5.5.2. Estilos De Vida

No determinado.

5.5.3. Factores hereditarios

Según lo señalado antes son enfermedades con una alta frecuencia de herencia, asociada a transmisión materna cuando va asociada al cromosoma "X". Existen otras formas de herencia no ligada a cromosomas sexual y las mutaciones no heredadas o de *novo* (1).

6. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO

Las inmunodeficiencias primarias son trastornos de presentación clínica variable y tienen diferentes grados de severidad, la más leve es la deficiencia selectiva de IgA, y la inmunodeficiencia combinada severa, enfermedad del "Niño burbuja", se encuentra en el extremo de mayor severidad. El tipo y el patrón de infecciones recurrentes dependen de qué componentes del sistema inmune se vean afectados. La gravedad de la infección también varía, desde infecciones respiratorias leves hasta infecciones sistémicas abrumadoras. Los pacientes que cursan con esta afección, comúnmente presentan infecciones como bronquitis, neumonía, aftas, abscesos cutáneos, infecciones del oído e infecciones sinusales, sin embargo, los pacientes también pueden desarrollar enfermedades autoinmunes, anemia, alergias, erupciones cutáneas y enfermedades inflamatorias crónicas (7).

6.2. CLASIFICACIÓN

La International Union of Immunological Societies (IUIS) en el año 2015 elaboró una clasificación fenotípica de inmunodeficiencias primarias (Anexo 2). Este documento se centrará en el fenotipo que involucra las deficiencias predominantes de anticuerpos (2).

6.2.1. Déficit predominante de anticuerpos (2)

6.2.1.1 Reducción severa de todos los isotipos de inmunoglobulinas séricas con células B disminuidas o ausentes, agammaglobulinemia

- Deficiencia de BTK, agammaglobulinemia ligada a X (XLA): trastorno que se caracteriza por defecto genético de BTK y transmisión por herencia ligada al cromosoma X. A nivel laboratorial, todos los isotipos de inmunoglobulinas disminuyen en la mayoría de los pacientes, sin embargo, algunos pacientes tienen inmunoglobulinas detectables. A nivel clínico, el paciente puede presentar infecciones bacterianas severas, números normales de células pro B.
- Deficiencia de cadena pesada μ: se caracteriza por defecto genético de GHM y transmisión por herencia autosómica recesiva. En cuanto a las inmunoglobulinas, los pacientes muestran disminución de todos los isotipos. A nivel clínico, un paciente

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
MIGUEL ÁNGEL [illegible]

con este trastorno cursa con infecciones bacterianas severas, números normales de células pro B.

- Deficiencia de λ5: se caracteriza por defecto genético de IGLL1 y transmisión por herencia autosómica recesiva. Además, todos los isotipos de inmunoglobulina disminuyen. A nivel clínico, el paciente es susceptible de infecciones bacterianas severas, números normales de células pro B.
- Deficiencia de Igα: este trastorno se caracteriza por defecto genético de CD79A, transmisión autosómica recesiva, disminución de todos los isotipos de inmunoglobulinas. A nivel clínico, el paciente muestra susceptibilidad a infecciones bacterianas severas, números normales de células pro B.
- Deficiencia de Igβ: se caracteriza por defecto genético de CD79B y transmisión por herencia autosómica recesiva, además, todos los isotipos de inmunoglobulinas disminuyen. A nivel clínico, los pacientes son susceptibles a padecer de infecciones bacterianas severas, y presentan números normales de células pro B
- Deficiencia de BLNK: este trastorno se caracteriza por defecto genético de BLNK y transmisión por herencia autosómica recesiva. A nivel laboratorial, todos los isotipos de inmunoglobulinas disminuyen. Clínicamente, el paciente es susceptible a infecciones bacterianas severas, así mismo presenta número normal de células pro B.
- Deficiencia de PIK3R1: trastorno caracterizado por PIK3R1 y transmisión por herencia autosómica recesiva. Todos los isotipos de inmunoglobulinas disminuyen. A nivel clínico, el paciente puede presentar infecciones bacterianas severas y células pro B disminuidas o ausentes.
- Deficiencia del factor de transcripción E47: se caracteriza por defecto genético de TCF3 y transmisión por herencia autosómica dominante. A nivel laboratorial, se muestra que todos los isotipos de inmunoglobulinas están disminuidas. A nivel clínico, los pacientes son susceptibles a infecciones bacterianas recurrentes.

6.2.1.2. Reducción severa en al menos 2 isotipos de inmunoglobulinas séricas con un número normal o bajo de células B, fenotipo CVID

- Inmunodeficiencia común variable sin defecto genético especificado (IDCV): el gen donde se produce defecto genético es aún desconocido y la forma de transmisión es variable. IgG e IgA se muestran disminuidos, mientras que IgM puede o no estar bajo. Así mismo, los fenotipos clínicos varían: la mayoría tienen infecciones recurrentes, algunos tienen linfoproliferación policlonal, citopenias autoinmunes y/o enfermedad granulomatosa.
- Mutación PIK3CD (GOF): este trastorno se caracteriza por defecto genético de PIK3CD manifestada con ganancia de función y transmisión por herencia autosómica dominante. A nivel laboratorial, se muestra que todos los isotipos de inmunoglobulinas están disminuidos. Clínicamente, el paciente es susceptible a infecciones bacterianas severas, pro células B disminuidas o ausentes y a infecciones por el virus de Epstein Barr.
- Deficiencia de PIK3R1 (LOF): trastorno que se caracteriza por defecto genético de PIK3R1 y transmisión por herencia autosómica dominante. A nivel laboratorial, se muestra que todos los isotipos de inmunoglobulinas disminuyen. Clínicamente, el paciente es susceptible a infecciones bacterianas severas, pro células B presentes y números bajos de células B de memoria e infecciones por virus de Epstein Barr.

- Deficiencia de PTEN (LOF): este trastorno se caracteriza por defecto genético de PTEN y transmisión por herencia autosómica dominante. Los niveles de inmunoglobulinas están disminuidos. A nivel clínico, el paciente puede presentar linfoproliferación y autoinmunidad.
- Deficiencia de CD19: este trastorno se caracteriza por defecto genético de CD19 y se transmite por herencia autosómica recesiva. A nivel laboratorial, las IgG, IgA e IgM están disminuidos. Clínicamente, los pacientes son susceptibles a infecciones recurrentes y pueden presentar glomerulonefritis.
- Deficiencia de CD81: se caracteriza por defecto genético de CD81 y transmisión autosómica recesiva. A nivel laboratorial, se muestra que la IgG está disminuida, y IgA e IgM pueden encontrarse normales o bajos. A nivel clínico, los pacientes son susceptibles a infecciones recurrentes y pueden desarrollar glomerulonefritis.
- Deficiencia de CD20: este trastorno se caracteriza por defecto genético de MS4A1 y transmisión por herencia autosómica recesiva. Los niveles de IgG se encuentran bajas, mientras que las IgM e IgA pueden estar normales o elevadas. El paciente presenta susceptibilidad a infecciones recurrentes.
- Deficiencia de CD21: este trastorno se caracteriza por defecto genético de CR2 y transmisión por herencia autosómica recesiva. El nivel de IgG es bajo y la respuesta antineumocócica se encuentra alterada. A nivel clínico, el paciente es susceptible a infecciones recurrentes.
- Deficiencia de TACI: este trastorno se caracteriza por defecto genético de TNFRSF13B (TACI) y transmisión por herencia autosómica dominante o recesiva. Los niveles de IgG, IgA e IgM se muestran bajos. La expresión clínica es variable.
- Deficiencia del receptor BAFF: este trastorno se caracteriza por defecto genético de TNFRSF13C (BAFF-R) y transmisión por herencia autosómica recesiva. A nivel laboratorial, los niveles de IgG e IgM están bajos. Así mismo, la expresión clínica es variable.
- Deficiencia TWEAK: se caracteriza por defecto genético de TNFSF12 y transmisión por herencia autosómica dominante. Los niveles de IgM e IgA se encuentran disminuidos y los anticuerpos antineumocócicos están ausentes. A nivel clínico, el paciente es susceptible de padecer neumonía, infecciones bacterianas, verrugas, trombocitopenia y neutropenia.
- Deficiencia de glucosidasa de manosil-oligosacárido (MOGS): se caracteriza por defecto genético de MOGS (GCS1) y transmisión por herencia autosómica recesiva. A nivel laboratorial se observa severa hipogammaglobulinemia, mientras que clínicamente, el paciente muestra susceptibilidad a infecciones bacterianas y virales, y enfermedad neurológica grave, también conocida como trastorno congénito de la glicosilación tipo IIb (CDG-IIb).
- Deficiencia de TRNT1: este trastorno se caracteriza por defecto genético de TRNT1 y transmisión por herencia autosómica recesiva. A nivel laboratorial se observa deficiencia de células B e hipogammaglobulinemia. Clínicamente, el paciente puede presentar anemia sideroblástica congénita, sordera y retraso en el desarrollo.
- Deficiencia de TTC37: se caracteriza por defecto genético de TTC37 y transmisión por herencia autosómica recesiva. Además, se puede observar poca respuesta de anticuerpos a la vacuna antineumocócica. Clínicamente, el paciente es susceptible a infecciones bacterianas y virales recurrentes y hallazgos anormales del cabello: tricorrexis nodosa.

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

- Deficiencia de NFKB1: este trastorno se caracteriza por defecto genético de NFKB1 y transmisión por herencia autosómica dominante. Los niveles de IgG, IgM, IgA y células B pueden estar normales o disminuidos, mientras que las células B de memoria se encuentran disminuidas. Clínicamente, el paciente es susceptible a infecciones sinopulmonares recurrentes, EPOC, proliferación del virus Epstein Barr, citopenias autoinmunes, alopecia y tiroiditis autoinmune.
- Deficiencia de NFKB2: se caracteriza por defecto genético de NFKB2 y transmisión por herencia autosómica dominante. Los niveles séricos de IgG, A, M y células B se encuentran disminuidos. A nivel clínico, el paciente puede presentar infecciones sinopulmonares recurrentes, alopecia y endocrinopatías.
- Deficiencia de IKAROS: se caracteriza por defecto genético de IKZF1 y transmisión por herencia autosómica recesiva. Los niveles de IgG, IgA e IgM se encuentran bajos, mientras que el nivel de células B puede estar normal o bajo, estos disminuyen potencialmente con la edad. Clínicamente, el paciente es susceptible a infecciones sinopulmonares recurrentes.
- Deficiencia de IRF2BP2: este trastorno se caracteriza por defecto genético de IRF2BP2 y transmisión por herencia autosómica dominante. A nivel laboratorial, el paciente puede presentar hipogammaglobulinemia y ausencia de IgA. Clínicamente, es susceptible a infecciones recurrentes, posible autoinmunidad y enfermedad inflamatoria.
- Deficiencia de ATP6AP1: este trastorno se caracteriza por defecto genético de ATP6AP1 y transmisión por herencia ligado al cromosoma X. A nivel laboratorial se muestran hallazgos variables de inmunoglobulina. Por otro lado, el paciente puede presentar hepatopatía, leucopenia y nivel de cobre bajo

6.2.1.3. Reducción severa de IgG e IgA en suero con IgM normal/ elevada y número normales de células B, híper IgM

- Deficiencia de AID: este trastorno se caracteriza por defecto genético de AICDA y transmisión por herencia autosómica recesiva. Los niveles de IgG e IgA disminuyen, mientras que la IgM aumenta. A nivel clínico, el paciente es susceptible a infecciones bacterianas y presenta ganglios linfáticos y centros germinales de mayor tamaño.
- Deficiencia de UNG: se caracteriza por defecto genético de UNG y transmisión por herencia autosómica recesiva. Los niveles de IgG e IgA se encuentran bajos, mientras que el nivel de la IgM se muestra aumentado. A nivel clínico, el paciente puede presentar nódulos linfáticos agrandados y centros germinales.
- INO80: se caracteriza por defecto genético de INO80 y transmisión por herencia autosómica recesiva. Los niveles de IgG e IgA se encuentran bajos, mientras que el nivel de la IgM se muestra aumentado. Clínicamente, el paciente muestra susceptibilidad a infecciones bacterianas severas.
- MSH6: este trastorno se caracteriza por defecto genético de MSH6 y transmisión por herencia autosómica recesiva. El nivel de IgG es variable, nivel aumentado de IgM en algunos, células B normales, células B de memoria con conmutación baja, recombinación de cambio de clase de inmunoglobulina y defectos de hipermutación somática. Así mismo, el paciente puede haber tenido historial familiar o personal de cáncer.

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

MIGUEL A. DE LOS SANTOS GARCÍA

6.2.1.4. Deficiencia de isotipo, cadena ligera o funcional con números generalmente normales de células B

- Mutaciones y delecciones de cadena pesada de Ig: el trastorno genético que se presenta es una mutación o delección cromosómica en 14q32 y se transmite por herencia autosómica recesiva. Una o más subclases IgG y/o IgA, así como IgE pueden estar ausentes. Además, esta enfermedad puede ser asintomática.
- Deficiencia de la cadena Kappa: se caracteriza por defecto genético de IGKC y transmisión por herencia autosómica recesiva. A nivel laboratorial, todas las inmunoglobulinas tienen cadena ligera lambda. El paciente no presenta síntomas.
- Deficiencia de subclases aislada de IgG: el defecto genético es desconocido, y laboratorialmente se observa reducción en una o más subclases de IgG. A nivel clínico, el paciente es usualmente asintomática, una minoría puede tener poca respuesta de anticuerpos a antígenos específicos e infecciones virales/bacterianas recurrentes.
- Deficiencia de subclases de IgG con deficiencia de IgA: el defecto genético es desconocido, y laboratorialmente se observa reducción de IgA y disminución en una o más subclases de IgG. Clínicamente, el paciente es susceptible a infecciones bacterianas recurrentes.
- Deficiencia selectiva de IgA: el defecto genético es desconocido, laboratorialmente se observa nivel muy bajo o ausente de IgA con otros isotipos normales, subclases normales y anticuerpos específicos. A nivel clínico, el paciente muestra susceptibilidad a infecciones bacterianas y autoinmunidad ligeramente aumentada.
- Deficiencia específica de anticuerpos con niveles normales de Ig y células B normales: el defecto genético es desconocido, los niveles de inmunoglobulina se encuentran normales, sin embargo, tienen capacidad reducida para producir anticuerpos contra antígenos específicos.
- Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia: el defecto genético es desconocido y los niveles de IgG e IgA se encuentran bajos, esto tienen capacidad normal para producir anticuerpos contra antígenos de vacunas, y generalmente no asociados con infecciones significativas.
- CARD11 GOF: se caracteriza por defecto genético de CARD11 y transmisión por herencia autosómica dominante. A nivel laboratorialmente, el número de células B se encuentra alta debido a la activación constitutiva de NF-κB. A nivel clínico, el paciente puede presentar esplenomegalia, linfadenopatía y mala respuesta a la vacuna.
- Deficiencia selectiva de IgM: el defecto genético es desconocido y la IgM está ausente en suero. Clínicamente el paciente puede presentar infecciones neumocócicas y/o bacterianas.

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

MIGUEL A. DE [illegible] GARCIA
Médico [illegible]
Coordinador de la [illegible] Inmunología
C.M.P. [illegible] - RNE 4531 - RNE [illegible]

6.3. DIAGNÓSTICO

6.3.1. Criterios de sospecha

Las 10 señales de advertencia de la inmunodeficiencia primaria que fueron desarrolladas por la Jeffrey Modell Foundation (JMF) con la guía de inmunólogos expertos en 1993 y distribuidas globalmente, junto con el Algoritmo de 4 etapas de prueba, a médicos de atención primaria, internistas, subespecialistas, pediatras, enfermeras clínicas, financiadores, pacientes, gobiernos y gestores; es una herramienta de ayuda para la sospecha inicial (6). La lista incluye los siguientes signos de alarma:

- ✔ Ocho o más infecciones de oído en un año
- ✔ Dos o más infecciones de sinusitis grave en un año.
- ✔ Dos o más meses tomando antibióticos con pocos resultados.
- ✔ Dos o más neumonías en un solo año.
- ✔ El niño no aumenta de peso ni crece normalmente.
- ✔ Abscesos cutáneos profundos recurrentes.
- ✔ Aftas persistentes en la boca o cualquier parte de la piel después de un año de edad.
- ✔ Necesidad de antibióticos intravenosos para aliviar infecciones.
- ✔ Dos o más infecciones profundas arraigadas.
- ✔ Antecedentes familiares de inmunodeficiencia primaria

6.3.2. Diagnóstico específico

6.3.2.1. Defectos de Producción de Anticuerpos (3)

La evaluación diagnóstica de pacientes con sospecha de deficiencia de anticuerpos debe incluir la historia clínica, medición del nivel de inmunoglobulinas, número de linfocitos B (CD19+) y la respuesta específica de anticuerpos a los antígenos polisacáridos y proteicos.

- Paciente con infecciones recurrentes bacterianas principalmente otitis, sinusitis, neumonía y/o desórdenes autoinmunes
- Y al menos uno de los siguientes criterios:
  - Valores de IgG menor de 400 mg/dl e IgA menor de 11 mg/dl ó 2 DE por debajo de su valor para la edad.
  - Valores de IgM menor a 40 mg/dl ó Valores mayores a 200 mg/dl, ó 2DE por debajo o por encima del valor para la edad.
  - Valor de IgE mayor de 1000 UI/ml.
  - Isohemaglutininas (anticuerpos contra antígenos de grupo sanguíneo) ausentes o mala respuesta a las vacunas.
  - Recuento de Linfocitos B CD19+ bajo (menor al 2%) y/o bajos (2 DS disminuidos) para la edad.

6.3.3. Diagnóstico Diferencial:

- Número y función de Células T normales
- Excluir VIH.
- Excluir Fibrosis Quística.
- Excluir alteración Ciliar
- Excluir otras causas de hipogammaglobulinemia.

6.3.4. Criterios diagnósticos de los trastornos específicos (8)

GUÍA TÉCNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS POR DEFICIENCIAS DE ANTICUERPOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO - BREÑA

a) Agammaglobulinemia ligada a X (XLA). CIE 10: D80.0

Definitivo

Paciente de sexo masculino con células B CD19 + menos del 2% y al menos uno de los siguientes:

- La mutación en Tirosin Kinasa de Bruton (Btk).
- Ausencia ARNm Btk en el análisis de Northern blot de neutrófilos o monocitos
- Ausencia de la proteína Btk en monocitos o plaquetas
- Primos maternos, tíos o sobrinos con Células B CD19+ con menos del 2%.

Probable

Paciente de sexo masculino con células B CD19+ menos del 2%, en los que todas las siguientes son positivos:

- La aparición de infecciones bacterianas recurrentes en los primeros 5 años de vida
- Niveles de IgG, IgM e IgA en suero de más de 2 DE debajo de lo normal para la edad.
- Isohemaglutininas ausentes y / o mala respuesta a las vacunas
- Exclusión de otras causas de hipogammaglobulinemia.

Posible

Paciente de sexo masculino con células B CD19+ menos del 2%, en los que otras causas de hipogammaglobulinemia han sido excluidos y al menos uno de los siguientes es positivo:

- La aparición de infecciones bacterianas recurrentes en los primeros 5 años de vida
- Niveles de IgG, IgM e IgA en suero de más de 2 DE por debajo de lo normal para la edad.
- Ausencia de isohemoaglutininas.

Espectro de la enfermedad.

La mayoría de los pacientes con XLA desarrollar infecciones bacterianas recurrentes, en particular, otitis, sinusitis y neumonía, en los dos primeros años de vida. Los microorganismos más frecuentes son S. pneumoniae y H. influenza. La IgG sérica suele ser inferior a 200 mg / dl (2 g / L) y la IgM e IgA son generalmente menos de 20 mg / dl (0,2 g / L). Aproximadamente el 20% de los pacientes presentan una infección dramática, abrumadora, a menudo con neutropenia. Otro 10-15% tienen altas concentraciones de inmunoglobulinas séricas o no se reconocen tener inmunodeficiencia hasta después de 5 años de edad.

b) Inmunodeficiencia Común Variable (CVID). CIE-10: D83

Probable

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

MIGUEL [illegible] GARCIA
Médico [illegible]
Coordinador de la [illegible] Alergia e Inmunología
CMP [illegible]

Paciente de sexo masculino o femenino que tiene una marcada disminución de la IgG (al menos 2 DE por debajo de la media para la edad) y una marcada disminución en al menos uno de los isotipos IgM, IgA y cumple todos los criterios siguientes:

- El inicio de la inmunodeficiencia a los 2 años de edad o más
- Isohemaglutininas ausentes y / o mala respuesta a las vacunas
- Exclusión de otras causas de hipogammaglobulinemia.

Posible

Paciente de sexo masculino o femenino que tiene una marcada disminución (al menos 2 DE por debajo de la media para la edad) en uno de los principales isotipos (IgM, IgG e IgA) y cumple todos los criterios siguientes:

- El inicio de la inmunodeficiencia a los 2 años o más.
- Isohemaglutininas ausentes y / o mala respuesta a las vacunas
- Exclusión de otras causas de hipogammaglobulinemia.

Espectro de la enfermedad

La mayoría de los pacientes con CVID se reconoce que en la segunda, tercera o cuarta década de la vida, después de haber tenido varias neumonías, sin embargo los niños y los adultos mayores pueden verse afectados. Las infecciones virales, micóticas y parasitarias, así como las infecciones bacterianas pueden ser problemáticas. La concentración sérica de Ig M es normal en aproximadamente la mitad de los pacientes. Anomalías en el número o de la función de las células T son comunes. La mayoría de los pacientes tienen un número normal de células B, sin embargo, algunos tienen baja o ausente células B. Aproximadamente el 50% de los pacientes presentan manifestaciones autoinmunes. Hay un mayor riesgo de malignidad. (9)

c) Deficiencia de Ig A (SIGAD). CIE-10:D80.2

Definitivo

Paciente hombre o mujer mayor de 4 años de edad, que tiene una IgA sérica de menos de 7 mg/ dl (0,07 g / L), pero normal, IgG e IgM, en el que otras causas de hipogammaglobulinemia han sido excluidos. Estos pacientes tienen una respuesta de anticuerpos IgG normal a la vacunación.

Probable

Paciente hombre o mujer mayor de 4 años de edad, que tiene una Ig A sérica por lo menos 2 DE por debajo de lo normal para la edad, pero normal, IgG e IgM, en el que otras causas de hipogammaglobulinemia han sido excluidos. Estos pacientes tienen una respuesta de anticuerpos IgG normal a la vacunación.

Espectro de la enfermedad

Los pacientes con deficiencia de IgA tienen una mayor incidencia de infecciones de las vías respiratorias, alergias y enfermedades autoinmunes. Muchos individuos con

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
MIGUEL A. DE LOS SANTOS GARCÍA

deficiencia de IgA son asintomáticos. Otros tienen infecciones persistentes o recurrentes y algunos desarrollan CVID en el tiempo.(8)

d) Síndrome de Híper IgM ligado a X (XHIM). CIE-10: D80.5

Definitivo

Paciente de sexo masculino con la concentración de IgG en suero de al menos 2 DE por debajo de lo normal para la edad y uno de los siguientes:

- Mutación en el gen del Ligando CD40 (CD40L).
- Primos maternos, tíos o sobrinos con diagnóstico confirmado de XHIM

Probable

Paciente de sexo masculino con la concentración de IgG en suero de al menos 2 DE por debajo de la normal para la edad y todos de los siguientes:

- número normal de células T y la proliferación normal de células T a mitógenos
- normal o elevado número de células B, pero no anticuerpos IgG antígeno específicos
- Uno o más de las siguientes infecciones o complicaciones
  - infecciones bacterianas recurrentes en los primeros 5 años de vida
  - *Pneumocystis jiroveci* en el primer año de vida-Neutropenia
  - Diarrea relacionada con Cryptosporidium.
  - Colangitis esclerosante
  - Anemia aplásica Inducida por parvovirus
- Ausencia de ligando CD40 en superficie de los linfocitos T CD4 activados y la falta de unión del CD40 soluble o anticuerpos monoclonales para el ligando CD40

Posible

Paciente de sexo masculino con concentración de IgG en suero de al menos 2 DE por debajo de lo normal para la edad, un número normal de células T y B y uno o más de los siguientes:

- La concentración sérica de IgM al menos 2 DE por encima de lo normal para la edad
- La infección por *Pneumocystis Jiroveci* en el primer año de vida
- Anemia aplásica inducida por *parvovirus*
- Diarrea relacionada con *Cryptosporidium*
- Enfermedad hepática grave (colangitis esclerosante)

Espectro de la enfermedad

Los pacientes con XHIM tienen infecciones bacterianas recurrentes y oportunista de en el primer año de vida. Neumonía por *Pneumocystis Jiroveci* es una infección común. Otros pacientes pueden tener diarrea crónica profusa que requieren nutrición parenteral. Más del 50% de los pacientes presentan neutropenia crónica o intermitente, a menudo asociada con las úlceras orales. La infección por

MINISTERIO DE SALUD INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

Cryptosporidium puede conducir a enfermedad grave del conducto biliar y cáncer hepático. La concentración sérica de Ig G es generalmente inferior a 200 mg / dl, IgM puede ser baja, normal o elevada. Los casos atípicos pueden presentar infecciones recurrentes, anemia o hepatitis en la segunda o tercera década de la vida.

Criterios de exclusión XHIM

- Los defectos en la activación de células T (es decir, la expresión defectuosa de CD69 o CD25 en células T después de la activación de células in vitro)
- HIV
- Rubéola congénita
- Deficiencia de MHC de clase II
- Deficiencia de células TCD4 +
- Exposición a drogas o a infecciones que se sabe influyen en el sistema inmune

6.4. EXÁMENES AUXILIARES (3)

6.4.1. Exámenes de Primera Etapa:

Corresponde al II nivel de atención.

- Hemograma completo, recuento diferencial manual, extendido de sangre periférica y recuento plaquetario.
- Electroforesis de proteínas séricas.
- Radiografía: tórax, senos paranasales, mastoides y otros.
- Ecografía abdominal.

6.4.2. Exámenes de Segunda Etapa:

Con base en lo obtenido en la etapa anterior el médico debe orientarse hacia el defecto inmune de acuerdo a la clasificación fenotípica. Corresponde al III nivel de Atención.

Sospecha de Defectos de Anticuerpos:

- Cuantificación de Inmunoglobulinas séricas: IgA, IgE, IgG, IgM.
- Niveles de anticuerpos específicos: niveles de anticuerpos de vacunaciones previas y antígenos de grupo sanguíneo (isohemoaglutininas).
- Nivel de Títulos de anticuerpos pre y post vacunación:
  - antígenos proteicos: tétanos, hepatitis B
  - antígenos polisacáridos: neumococo.
- Recuentos de Linfocitos B CD19+/CD20+ y subpoblaciones: nativos y de memoria.
- Determinación de subclases de Ig G.
- TAC tórax, abdomen, senos paranasales

6.4.3. Exámenes de Tercera Etapa:

Para llegar a un diagnóstico específico y definitivo en algunos casos se realizarán pruebas especiales de Tercera etapa, no disponibles en nuestra institución, en alianzas estratégicas con centros de referencia extrainstitucionales y especializados.

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

- **Sospecha de Defectos de Anticuerpos:**
  - Exámenes de proliferación de Linfocitos B.
  - Medición de enzimas: Btk.
  - Secuenciación genética.

6.5. TRATAMIENTO

6.5.1. MEDIDAS GENERALES

El objetivo fundamental del diagnóstico precoz de una IDP es establecer con rapidez el defecto inmunológico de base que explique el desarrollo de las manifestaciones clínicas asociadas. Esto permite prescribir un tratamiento oportuno y racional que previene las recaídas y retrasa o suprime el desarrollo de secuelas, mejorando la calidad de vida del paciente. Estas medidas que incluye la identificación de los signos de alarma y los exámenes de primera etapa corresponden al I y II nivel de Atención Respectivamente. (10)

El manejo es eminentemente interdisciplinario y cubre dos aspectos fundamentales: terapia convencional y la intervención inmunológica específica. Es necesario además considerar los aspectos relacionados a la prevención ya que es posible limitar la aparición de nuevos procesos infecciosos con medidas generales básicas. Así mismo la consejería genética requiere ser parte del plan de trabajo en el manejo de las IDP. (3)

Los pacientes con IDP y sus familiares necesitan advertirse sobre la necesidad de evitar cualquier exposición innecesaria a fuentes de infección: con familiares enfermos, asistencia a guarderías (SCID), contacto con material vegetal en descomposición, etc. En la mayoría de los casos no se necesitan ambientes rigurosamente libres de gérmenes; no obstante, el paciente debe en lo posible tener un cuarto exclusivo para su uso. (11)

6.5.2. RECOMENDACIONES GENERALES

Corresponde solo al II y III Nivel de Atención.

Manejo neonatal: la historia de un caso de IDP previo en la familia debe alertar al médico de que el feto esté afectado igualmente. En los casos que la IDP se asocie a trastornos hemorrágicos como el WAS, está indicada la cesárea. Si el neonato por antecedentes es sospechoso de una IDP, necesario recolectar sangre de cordón umbilical. En casos especiales como las inmunodeficiencias combinadas, se recomienda iniciar en forma precoz (al mes de nacido) la profilaxis para *P. jiroveci* (TMP-SMX). (12)

Soporte nutricional: No se recomienda ningún régimen nutricional específico, insistir en una dieta balanceada que cubra plenamente las necesidades de proteínas, vitaminas y oligoelementos. Una excepción lo constituyen los pacientes con malabsorción y diarrea crónica, los cuales necesitan de evaluación y control por el gastroenterólogo y el nutricionista. (13)

Evaluación de la función pulmonar: El tracto respiratorio es uno de los órganos afectados con mayor frecuencia por las infecciones recurrentes en los pacientes con IDP y muchos de ellos están en riesgo de desarrollar manifestaciones de enfermedad pulmonar crónica. Más aún un porcentaje significativo de pacientes recién diagnosticados con IDP, ya exhiben neumopatía crónica irreversible. Es por esto que es necesario un programa agresivo de terapia respiratoria que incluya descargas posturales, y uso de medicación específica

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

incluyendo antibióticos profilácticos. Además, realizar una evaluación al menos anual de la función pulmonar mediante espirometría y realizar estudios de imágenes para evaluar su progresión. En algunos pacientes con IDP se pueden desarrollar manifestaciones alérgicas que se deben distinguir, diferenciar y manejar en forma apropiada para evitar la sobreinfección. (8)

Integridad mucocutánea y problemas osteomusculares: En algunos pacientes con infecciones recurrentes que afectan piel y uñas, es necesario indicar antibióticos y antifúngicos locales o sistémicos por largos períodos y evaluar en forma permanente la erradicación de microorganismos patógenos causales de infección. Usualmente es necesario combinar estas terapias con emolientes o hidratantes para tratar de restablecer el pH ácido de la piel. Algunos pacientes desarrollan con frecuencia manifestaciones de dermatitis eccematoide la cual en muchos casos puede ser severa y sobre infectarse, en estos casos realizar baños desinfectantes y aplicar ungüentos que contengan hidrocortisona al 1% o en casos selectos antimicóticos. Realizar ciclos de antibióticos tipo Amoxicilina/clavulanato o Claritromicina para tratar de eliminar gérmenes que colonizan y son causas frecuentes de sobreinfección. Los Problemas óseos requieren sospecha precoz; además densitometrías óseas para identificar trastornos en la osificación. (8)

Vacunación: Existen precauciones generales y contraindicaciones específicas para la administración de vacunas en pacientes con IDP, las cuales se individualizan en algunos pacientes de acuerdo con el tipo de defecto inmune. Sin embargo, es posible hacer unas generalizaciones prácticas y simples a tener en cuenta en el momento de considerar la aplicación de vacunas en el paciente inmunodeficiente. (14)

Todas las vacunas replicativas están contraindicadas en los pacientes con inmunodeficiencias celulares y combinadas, así como en los pacientes con inmunodeficiencias humorales severas. En las IDP celulares y combinadas la razón fundamental es la diseminación de gérmenes atenuados (BCG, polio oral), así como en algunas ID humorales (polio oral en agammaglobulinemia congénita). Así mismo, evitar exponer al paciente con IDP a individuos que reciben la vacuna de polio oral, en especial si el paciente no recibe la terapia indicada. Las vacunas no replicativas no son de utilidad en los pacientes con inmunodeficiencia humorales y celulares y por lo general, en pacientes con terapia de reemplazo de gammaglobulina endovenosa, las vacunas se neutralizan. No obstante, en algunos casos en los que existe algo de función inmune, considerar la aplicación de vacuna de influenza y de neumococo. En los defectos de células fagocíticas y en los defectos del complemento no existen contraindicaciones para el uso de vacunas replicativas y no replicativas, excepto en los casos en que se demuestre una función deficiente de linfocitos T y/o B14. (14)

6.5.3. INTERVENCIÓN INMUNOLÓGICA ESPECÍFICA:

Corresponde Exclusivamente al III Nivel de Atención.

6.5.3.1. INMUNOGLOBULINA HUMANA

Los dos métodos utilizados para el tratamiento sustitutivo con anticuerpos son las infusiones intravenosas y la inmunoglobulina subcutánea. Si el tratamiento se inicia de manera precoz y se adapta a las necesidades del individuo, el tratamiento sustitutivo es eficaz en la prevención de las infecciones y el daño consiguiente debido a las infecciones repetidas.

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL MATERNO INFANTIL

Los índices de infección en los pacientes en tratamiento sustitutivo con anticuerpos son similares a los índices de infección de la población normal y los estudios científicos han demostrado que la salud y la calidad de vida de los pacientes con IDP mejoran de forma significativa. Los estudios también han demostrado que el tratamiento sustitutivo reduce notablemente los días de ausencia de la escuela o del trabajo y la duración del uso de antibióticos. Una dosis de 400 mg/kg cada 21 días, para el tipo de inmunodeficiencia primaria de defectos de anticuerpos, usualmente mantiene los niveles séricos de IgG por encima de 500 mg/dl, considerado el límite de protección. Si los niveles de IgG controlados antes de la infusión son menores a 500 mg/dl la dosis siguiente de Infusión de Inmunoglobulina Intravenosa puede ser incrementada a 500 mg/kg cada 21 días o el intervalo entre las administraciones intravenosas puede ser acortado a 15 días. (10)

Por su alta concentración la IgG humana a 10% ofrece un ahorro de tiempo y recursos para el paciente, médico e institución, porque se ha demostrado en ensayos clínicos que puede ser administrada a velocidades como 0.12 ml/k/minuto o 7.2 ml/k/hora. Además, otras características, como la reducción de los precios, la reducción de tiempos de los pacientes en infusión, son importantes en particular en inmunodeficientes que necesitan recibir IgGIV durante toda la vida. En este contexto, la IgG al 10% permite la administración del doble dela dosis en el mismo tiempo que la IgG al 5%. El perfil de seguridad y tolerabilidad permite realizar el potencial ahorro de tiempo, recursos y mejorar la calidad de vida. Todos los productos IgGIV disponibles en la actualidad se consideran seguros con respecto a la transmisión de enfermedades infecciosas, una amplia actividad de los anticuerpos y una vida media adecuada son requisitos obligatorios todos los productos. (10)

Consideraciones para la vía de administración y productos de mayor concentración:

Se prefiere el uso de presentaciones más concentradas como el 10% por lo siguiente:

Disminución en tiempo de infusión entre una solución de inmunoglobulina humana intravenosa (IgGIV) al 10% lista para infusión y otras formas de inmunoglobulina humana y beneficio en costos asociados con su uso en la práctica clínica. Otras ventajas de la infusión de gammaglobulina val 10% se presenta en el tratamiento de los recién nacidos, pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (20).

Se prefiere usa la vía subcutánea en los siguientes casos. (10)

- Pacientes que mantienen niveles mínimos bajos de IgG sérica mientras reciben IgIV, pueden beneficiarse especialmente de la conversión a la terapia con SCIG a través de la capacidad de alcanzar niveles más altos de IgG con dosis más bajas de inmunoglobulina.
- Mejora en la calidad de vida de pacientes que reciben SCIG en comparación con IVIG, estos estudios han demostrado que el aumento de la calidad de vida proviene principalmente de la libertad para administrar SCIG en casa cómodamente.
- Otro beneficio de SCIG sobre IVIG es el ahorro de costos, de la terapia SCIG como resultado de reducciones significativas en la utilización de recursos sanitarios y gastos en comparación con IVIG.
- Otras posibles ventajas de SCIG sobre IVIG, incluye la ausencia de reportes de insuficiencia renal y el no uso de catéter venoso, especialmente en pacientes con ausencia de acceso venoso, como lactantes o pacientes ancianos.

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

	Ventajas	Desventajas
IVIG	• Infusiones menos frecuentes (mensuales) • Rápido incremento en el suero de IgG • No requiere entrenamiento del paciente o la familia	• Requiere hospitalización usualmente • Requiere acceso venoso • Riesgo de reacción inmediata y sistémica • Efecto adverso de nivel elevado de IgG de 12 a 48 horas post infusión • Síntomas relacionados con fatiga por niveles mínimos de IgG
SCIG	• Terapia en domicilio • No se necesita acceso IV • Pocos efectos secundarios sistémicos • Puede usarse en pacientes con reacciones sistémicas previas a la IgIV o dificultad de acceso intravenoso; la terapia con SCIg puede ser el tratamiento preferido en estos pacientes • Duración más corta de la infusión • Niveles de IgG más consistentes y sin efectos de fatiga por niveles mínimos de IgG. • Mejor calidad de vida del paciente y la familia con flexibilidad, independencia y empoderamiento • Reducción de costos hospitalarios • Reducción del tiempo de viaje del paciente, costos e inconvenientes asociados (tiempo fuera de la escuela / trabajo, costos de estacionamiento). • El paciente puede llevar el tratamiento consigo cuando viaja (por ejemplo, de vacaciones)	• Administración frecuente (1-3 veces por semana) • Efectos secundarios locales (hinchazón, induración, inflamación local, picor), que suelen ser leves y transitorios. • Algunos pacientes pueden requerir bombas de infusión o usar el método de empuje rápido sin bomba. • Requiere cumplimiento del plan de tratamiento

• Fuente: Adaptado de https://www.allergy.org.au/hp/papers/scig

Tabla N° 1: INMUNODEFICIENCIAS A SER TRATADAS CON INMUNOGLOBULINA HUMANA. (ANEXO 3)

Deficiencias de Anticuerpos
• Agammaglobulinemia Ligada al X • Inmunodeficiencia Común variable • Síndrome de Hiper Ig M • Deficiencia Funcional de Anticuerpos • Deficiencia de Sub clases de Ig G con o sin deficiencia Ig A (casos seleccionados)
Deficiencias Combinadas
• Inmunodeficiencia Combinada Severa
Deficiencias Combinadas con características propias
• Síndrome de Wiskott-Aldrich • Ataxia-Telangiectasia • Síndrome de Hiper Inmunoglobulinemia E
Disregulación inmunitaria
• Linfohistiocitosis Heredofamiliar • Síndrome linfoproliferativo asociado a X

IVIG (inmunoglobulina intravenosa).

6.5.4. EFECTOS ADVERSOS O COLATERALES DEL TRATAMIENTO:

6.5.4.1. Inmunoglobulina humana

A) Reacciones Vaso activas

Usualmente aparecen dentro de los primeros 30 minutos de la infusión y se caracterizan por dolor abdominal, dolor lumbar, náuseas, vómitos, fiebre, cefalea, dolor muscular y debilidad que puede durar varias horas después de finalizada la infusión. Puede ocurrir, a la vez, disnea e hipotensión. Las reacciones ocurren generalmente en las primeras

infusiones. Se debe suspender la infusión la cual puede reiniciarse a los pocos minutos a menor velocidad. Para la fiebre, cefalea y dolor muscular dar salicilatos (10-20 mg/kg) o paracetamol (10 mg/kg) antes de iniciar la infusión. Cuando el paciente ha presentado síntomas sistémicos debería recibir corticosteroides (hidrocortisona 10 mg/Kg) y antihistamínicos (Clorfeniramina 0.1 mg/Kg) una hora antes del inicio de la próxima infusión. Si la reacción ha sido severa a un determinado producto, se debe cambiar a otro de calidad comprobada.

B) Reacciones anafilácticas

Se caracterizan por disnea, rash, vómitos, colapso cardiovascular, pérdida de conciencia hasta choque, es raro, pero se puede presentar durante las primeras infusiones y al inicio de la infusión. Se debe suspender inmediatamente la infusión y llamar a un experto en resucitación. Administrar adrenalina subcutánea 1:1000 a dosis de 0.01ml/kg que puede ser repetido 15 minutos después. Si la condición general y circulatoria no se recupera administrar adrenalina 1:10000 a dosis de 1 ml en bolo seguido por una infusión continua de 1-4 mcg/kg/min de la misma solución hasta que la presión arterial se recupere. Es esencial mantener el acceso intravenoso usado para la infusión de inmunoglobulina ya que este puede ser requerido en caso de choque para la administración de fluidos y drogas de emergencia. Después de una reacción anafiláctica la subsecuente infusión debe ser asumida por un médico de cuidados intensivos, administrando otro producto y seguir los mismos cuidados que durante la primera infusión. De debe reportar en el formato correspondiente la presencia de estas reacciones.

c) Transmisión intravenosa de agentes infecciosos

El fraccionamiento por el método de Con (25% etanol) adoptado en la preparación de la gammaglobulina garantiza la eliminación de los virus de hepatitis B y VIH. Gracias a este tratamiento no han sido reportados casos de VIH transmitidos por la infusión de inmunoglobulina. Desafortunadamente el virus de la hepatitis C es más resistente al fraccionamiento por este método. Actualmente se recomienda que durante la manufactura incluya un tratamiento con pH, con pepsina o calor en el proceso de manufactura de la Inmunoglobulina Intravenosa para inactivar el virus de la hepatitis C. Igualmente los productos sanguíneos son también testados para HIV, HBV y HCV para reducir el riesgo de trasmisión de esta enfermedad.

6.5.5. Signos de alarma

En el caso de pacientes con hipogammaglobulinemia deben de recibir de manera inmediata el tratamiento específico para evitar complicaciones infecciosas.

6.5.6. Criterios de alta

- **Inmunodeficiencias Humorales:**

En el caso de Agammaglobulinemia es mejor considerar al paciente como controlado:

- Paciente sin ningún proceso infeccioso agudo
- Que recibe de manera regular inmunoglobulina
- Niveles de Ig G > 500 mg/dl (Nivel de Evidencia 2, Grado de Recomendación C) 13.

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
MIGUEL A. [illegible] SANTOS GARCIA

- Función pulmonar y hepática normal.

En cuanto al grupo de inmunodeficiencia selectiva de IgA (SIGAD), hipogammaglobulinemia transitoria de la Infancia (HTI), deficiencia específica de anticuerpos (SAD), deficiencia selectiva de IgG (IGGSD):

- Paciente mayor de 4 años
- Valores de Inmunoglobulinas Normales para la edad.
- No evidencia de algún otro tipo de deficiencia inmune asociada.
- No evidencia de enfermedad autoinmune.

Aunque cada tipo de inmunodeficiencia requiere un manejo diferente, en todas ellas el seguimiento es un pilar fundamental para evitar las complicaciones. Como mínimo se requiere un control y seguimiento cada 6 meses.

6.5.7. Pronóstico

El pronóstico está en relación al tipo y grado de defecto inmune, la edad en que se realizó el diagnóstico, la presencia de complicaciones debido a la enfermedad y si recibe terapia específica. En el caso de un paciente con agammaglobulinemia ligada al X que se le realizó un diagnóstico precoz y recibe de manera regular inmunoglobulina puede vivir una vida larga, tratando de forma precoz las infecciones y complicaciones. En el caso de los pacientes con inmunodeficiencia común variable el pronóstico depende en gran parte de cuánto daño ha ocurrido en los pulmones u otros órganos antes de ser diagnosticados y tratados con inmunoglobulina y con qué éxito se podrán prevenir las infecciones. (15)

Aunque la deficiencia selectiva de IgA es una de las formas más leves de inmunodeficiencia, puede resultar en enfermedades graves en algunas personas y su pronóstico depende de las enfermedades asociadas. Es necesario un seguimiento adecuado para evitar complicaciones. En el caso de la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia y la deficiencia específica de anticuerpos se revierten a la partir de los 2 años. Sólo es necesario un adecuado seguimiento y cuidado médico. (16)

6.6. COMPLICACIONES

Los pacientes con defectos de anticuerpos están en mayor riesgo de desarrollar infecciones, siendo las sinopulmonares las más frecuentes: sinusitis crónica y enfermedad pulmonar crónica; por lo tanto, es recomendable realizar una evaluación anual con radiografías de senos paranasales y de tórax, además de pruebas de función pulmonar y en algunos casos TAC de alta resolución. En los pacientes que reciben tratamiento regular con inmunoglobulina los casos de sepsis y meningoencefalitis disminuyen; sin embargo, las infecciones gastrointestinales y sinopulmonares persisten, aunque en menor frecuencia. Si hay sospecha de bronquiectasia, una TAC de alta resolución está indicada. La espirometría debe llevarse a cabo cada año o a intervalos de 6 meses si la función pulmonar decae, igualmente debe completarse las otras pruebas de función pulmonar (difusión) en el caso de enfermedad pulmonar intersticial. (17)

Ante alguna manifestación neurológica anormal, una punción lumbar debe ser considerada para descartar la infección crónica por enterovirus en el caso de Agammaglobulinemia ligada a cromosoma X. Las evaluaciones del desarrollo deberían de realizarse anualmente

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

o en intervalos de 6 meses si la enfermedad está progresando. Desde el punto de vista del Pronóstico los pacientes con deficiencia de anticuerpos que tienen células B (determinada por citometría de flujo) corren el riesgo de complicaciones autoinmunes. Lesiones granulomatosas en piel, hígado, bazo y pulmones en los pacientes con CVID puede ser confundida con Sarcoidosis e igualmente su aparición empeora el pronóstico. Los Pacientes con CVID, hipogammaglobulinemia ligada al X y síndrome de híper IgM suelen presentar diarrea crónica asociada a parásitos como *Giardia Lamblia, Cryptosporidium* o asociada a sobrecrecimiento excesivo en el intestino delgado de bacterias como *C. Difficile*. (18)

6.7. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

6.7.1. Criterios de referencia al III nivel de atención

Todo paciente que presente signos de alarma: I o II nivel debe referir a III nivel
Para confirmar diagnóstico y tratamiento, tratamiento de complicaciones o enfermedades asociadas, paciente que ingrese por emergencia o consultorio externo de nuestro instituto debe ser evaluado por UFAAI, para definir el plan de trabajo, confirmar el diagnóstico y el tratamiento con inmunoglobulina humana si corresponde.:

- ✓ Ocho o más infecciones de oído en un año
- ✓ Dos o más infecciones de sinusitis grave en un año.
- ✓ Dos o más meses tomando antibióticos con pocos resultados
- ✓ Dos o más neumonías en un solo año.
- ✓ El niño no aumenta de peso ni crece normalmente.
- ✓ Abscesos cutáneos profundos recurrentes.
- ✓ Aftas persistentes en la boca o cualquier parte de la piel después de un año de edad.
- ✓ Necesidad de antibióticos intravenosos para aliviar infecciones.
- ✓ Dos o más infecciones profundas arraigadas.
- ✓ Antecedentes familiares de inmunodeficiencia primaria

Referir a III Nivel

En base a evaluación Clínica y de laboratorio orientar exámenes de acuerdo a clasificación Fenotípica: Pruebas de evaluación del sistema inmunitario. Evaluación por Unidad Funcional de Asma Alergia Inmunología - UFAAI. Según la necesidad del caso interconsultar a subespecialidades o referir para tratamientos como Transplante de progenitores hematopoyéticos en INSN San Borja o INEN.

6.7.2. Contrarreferencia al I y II nivel de atención.

El tratamiento y educación de las inmunodeficiencias es multidisciplinario (medico, enfermera, nutricionista, psicología y asistenta social)

Paciente con inmunodeficiencia primaria que cumplen criterios de recuperación de razón de su hospitalización, asegurando su registro y seguimiento permanente.

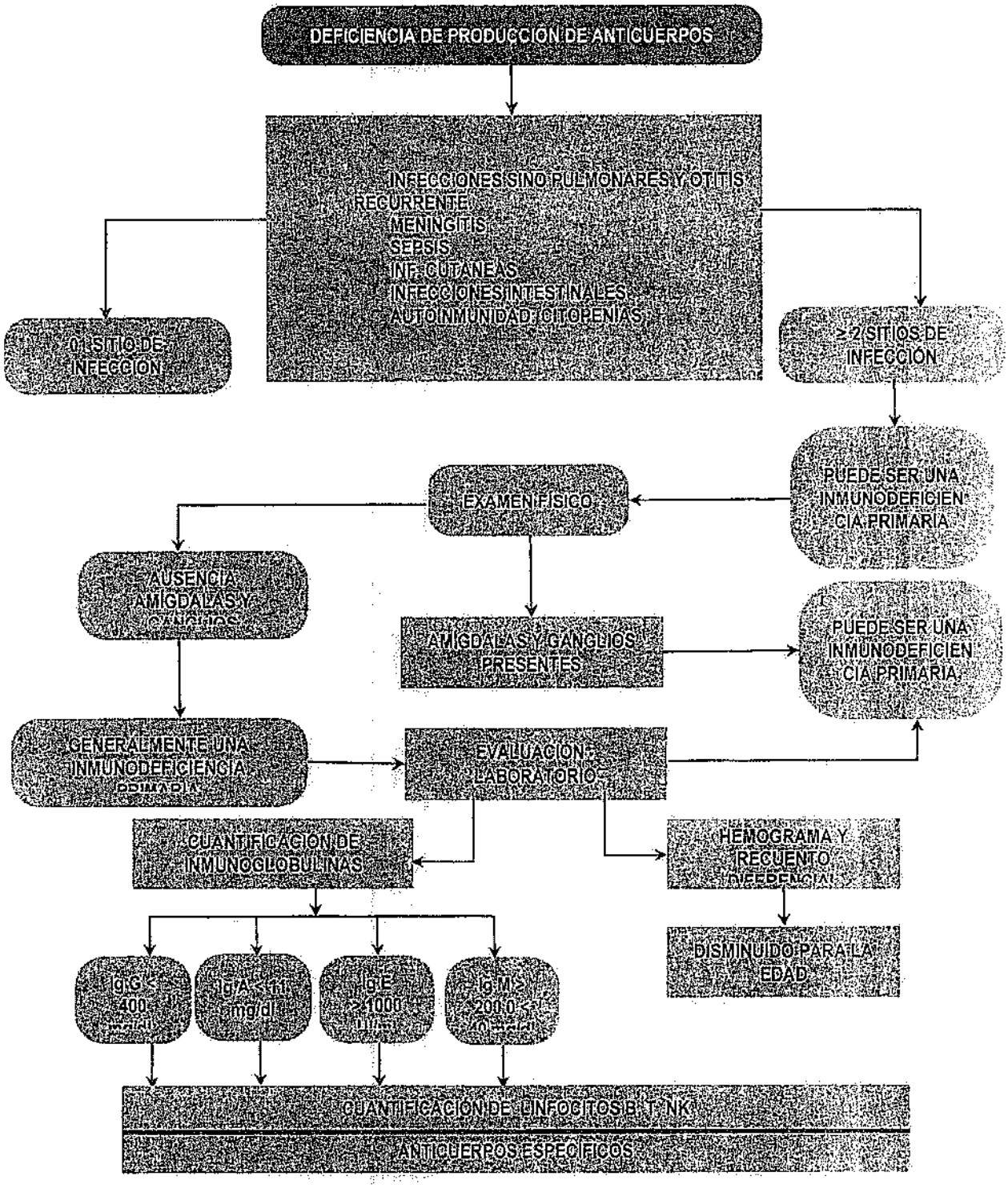
Paciente derivado para tratamiento de mantenimiento en jurisdicción de residencia. Coordinando con establecimiento de salud referencial en jurisdicción de domicilio del paciente.

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

MIGUEL A. DE LOS SANTOS GARCIA
Médico - Pediatra - Alergista
Coordinador de la Unidad Funcional Asma Alergia e Inmunología

6.8. FLUXOGRAMA

Evaluación del Niño con Sospecha de Defectos de producción de Anticuerpos (19).



VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Howard V, Greene JM, Pahwa S, Winkelstein JA, Boyle JM, Kocak M, et al. The health status and quality of life of adults with X-linked agammaglobulinemia. Clin Immunol Orlando Fla. 2006 Mar;118(2–3):201–8.

2. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, Ailal F, Casanova J-L, Chatila T, et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. J Clin Immunol. 2015 Nov;35(8):727–38.

3. Ballow M. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2002 Apr;109(4):581–91.

4. Mendoza-Quispe D, García-Gomero D, Córdova-Calderón W. Diagnóstico situacional de las inmunodeficiencias primarias: aproximación preliminar. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2017 Jun 1;34(2):346.

5. García-Gomero D, Córdova-Calderón W, Aldave-Becerra J. Registro de pacientes con inmunodeficiencias primarias en los tres principales centros de referencia del Perú. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2018 Aug 29;35(3):538.

6. Modell V, Gee B, Lewis DB, Orange JS, Roifman CM, Routes JM, et al. Global study of primary immunodeficiency diseases (PI)—diagnosis, treatment, and economic impact: an updated report from the Jeffrey Modell Foundation. Immunol Res. 2011 Oct;51(1):61–70.

7. Aadam Z, Kechout N, Barakat A, Chan K-W, Ben-Ali M, Ben-Mustapha I, et al. X-Linked Agammagobulinemia in a Large Series of North African Patients: Frequency, Clinical Features and Novel BTK Mutations. J Clin Immunol. 2016 Apr;36(3):187–94.

8. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2015 Nov;136(5):1186-1205.e1-78.

9. Ameratunga R, Brewerton M, Slade C, Jordan A, Gillis D, Steele R, et al. Comparison of diagnostic criteria for common variable immunodeficiency disorder. Front Immunol. 2014; 5:415.

10. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. J Allergy Clin Immunol. 2017 Mar;139(3S): S1–46.

11. Yu JE, Orange JS, Demirdag YY. New primary immunodeficiency diseases: context and future. Curr Opin Pediatr. 2018;30(6):806–20.

12. Starr SP. Immunology Update: Primary Immunodeficiency Diseases. FP Essent. 2016 Nov; 450:35–53.

13. Routes JM, Verbsky JW. Immunodeficiency Presenting as an Undiagnosed Disease. Pediatr Clin North Am. 2017 Feb;64(1):27–37.

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

MIGUEL A. DE LOS SANTOS GARCÍA
Médico - Pediatra - Alergista

14. Bonilla FA. Update: Vaccines in primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(2):474–81.

15. Madkaikar M, Mishra A, Ghosh K. Diagnostic approach to primary immunodeficiency disorders. Indian Pediatr. 2013 Jun 8;50(6):579–86.

16. Yel L. Selective IgA deficiency. J Clin Immunol. 2010 Jan;30(1):10–6.

17. Soler-Palacín P, de Gracia J, González-Granado LI, Martín C, Rodríguez-Gallego C, Sánchez-Ramón S, et al. Primary immunodeficiency diseases in lung disease: warning signs, diagnosis and management. Respir Res. 2018 Nov 12;19(1):219.

18. Costa-Carvalho B, González-Serrano M, Espinosa-Padilla S, Segundo G. Latin American challenges with the diagnosis and treatment of primary immunodeficiency diseases. Expert Rev Clin Immunol. 2016 Nov 21;1–7.

19. M.ª Elena Seoane Reula, Sonia de Arriba Méndez. Diagnóstico y manejo de las inmunodeficiencias primarias en niños. Protoc diagn ter pediatr. 2019; 2:415-35.

20. Clin Exp Immunol. 2007 Dec;150(3):437-41. Epub 2007 Oct 22. A 10% ready-to-use intravenous human immunoglobulin offers potential economic advantages over a lyophilized product in the treatment of primary immunodeficiency. Kallenberg CG.

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

ANEXO 1

MONITOREO: INFUSIÓN DE INMUNOGLOBULINA HUMANA.....%

Paciente:				Diagnóstico:			
Historia Clínica:		Dosis actual		Peso:		Hora Inicio	

Fecha:	Velocidad infusión cc/k/min y hora	FC	Saturación oxígeno	PAM	FR	Sístole	Diástole	Temperatura	Observaciones
Inicio: 0 minutos									
15 minutos									
30 minutos									
45 minutos									
60 minutos									
90 minutos									
120 minutos									

Última Infusión INMUNOGLOBULINA (FECHA Y ESTABILIZANTE)			
Nivel de INMUNOGLOBULINA previo:			
Medicamentos asociados:			
Infecciones y antibióticos en periodo previo a Infusión:			
Hidratación Inicial según peso (considerar 20cc para contenido residual):		Bomba de infusión y Número de serie:	
Premedicación:		Lote de Producto (pegar tapas de cajas):	
Hora Término:			
Médico Tratante:		Lic. Enfermería:	

ANEXO 2. Clasificación de las inmunodeficiencias primarias Unión Internacional de Sociedades De Inmunología-IUIS 2015.

1	Inmunodeficiencias combinadas
2	Síndromes con inmunodeficiencias bien definidos
3	Deficiencias predominantemente de anticuerpos
4	Enfermedades de desregulación inmune
5	Defectos congénitos de fagocitos: número o función
6	Defectos en la inmunidad innata
7	Desórdenes autoinflamatorios
8	Defectos en el sistema del complemento
9	Fenocopias de inmunodeficiencias primarias

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

MIGUEL A. DE LOS SANTOS GARCÍA
Médico Pediatra - Alergista
Coordinador de la Unidad de Asma, Alergia e Inmunología
C.M.P. 19058 - RNE 4531 - RNE 18960

ANEXO 3. Listado de CIE 10 y patologías que requieren tratamiento sustitutivo con inmunoglobulina humana.

D80.0	HIPOGAMMAGLOBULINEMIA HEREDITARIA
D80.1	Hipogammaglobulinemia no familiar
D80.2	Inmunodeficiencia selectiva de inmunoglobulina A (IgA)
D80.3	Inmunodeficiencia selectiva de inmunoglobulina G (IgG) (subclases)
D80.4	Inmunodeficiencia selectiva de inmunoglobulina M (IgM)
D80.5	Inmunodeficiencia con incremento de inmunoglobulina M (IgM)
D80.6	Deficiencia de anticuerpos con inmunoglobulinas casi normales o con hiperinmunoglobulinemia
D80.7	Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia
D80.8	Otras inmunodeficiencias con predominio de defectos de los anticuerpos
D80.9	Inmunodeficiencia con predominio de defectos de los anticuerpos, no especificada
D81.0	Inmunodeficiencia combinada severa [IDCS] con disgenesia reticular
D81.1	Inmunodeficiencia combinada severa [IDCS] con linfocitopenia T y B
D81.2	Inmunodeficiencia combinada severa [IDCS] con cifra baja o normal de linfocitos B
D81.3	Deficiencia de la adenosina deaminasa [ADA]
D81.4	Síndrome de Nezelof
D81.5	Deficiencia de la fosforilasa purinonucleósida [FPN]
D81.6	Deficiencia de la clase I del complejo de histocompatibilidad mayor
D81.7	Deficiencia de la clase II del complejo de histocompatibilidad mayor
D81.8	Otras inmunodeficiencias combinadas
D81.9	Inmunodeficiencia combinada, no especificada
D81.9	Inmunodeficiencia combinada severa (IDCS)
D82.0	Inmunodeficiencia con trombocitopenia y eccema
D82.0	Síndrome de Wiskott-Aldrich
D82.1	Síndrome de Di George
D82.2	Inmunodeficiencia con enanismo micromélico [miembros cortos]
D82.3	Inmunodeficiencia consecutiva a respuesta defectuosa hereditaria contra el virus de Epstein-Barr
D82.4	Síndrome de hiperinmunoglobulina E [IgE]
D82.8	Inmunodeficiencia asociada con otros defectos mayores especificados
D82.9	Inmunodeficiencia asociada con defectos mayores no especificados
D83.0	Inmunodeficiencia variable común con predominio de anormalidades en el número y la función de los linfocitos B
D83.1	Inmunodeficiencia variable común con predominio de trastornos inmunorreguladores de los linfocitos T
D83.2	Inmunodeficiencia variable común con autoanticuerpos anti-B o anti-T
D83.8	Otras inmunodeficiencias variables comunes
D83.9	Inmunodeficiencia variable común, no especificada
D84.0	Defecto de la función del antígeno-1 del linfocito [LFA-1]
D84.1	Defecto del sistema del complemento
D84.8	Otras inmunodeficiencias especificadas
D84.9	Inmunodeficiencia, no especificada
D89.0	Hipergammaglobulinemia policlonal
D89.1	Crioglobulinemia
D89.2	Hipergammaglobulinemia, no especificada
D89.8	Otros trastornos especificados que afectan el mecanismo de la inmunidad, no clasificados en otra parte
D89.9	Trastorno que afecta al mecanismo de la inmunidad, no especificado
G11.3	ATAXIA CEREBELOSA CON REPARACIÓN DEFECTUOSA DEL ADN

D76.1	Linfohistiocitosis hemofagocítica
D81.8	Síndrome WHIM
D81.2	Síndrome omenn
E70.3	Síndrome griscelli
F80.8	Síndrome de netherton
Q90.2	Trisomía 21
Q93.5	Síndrome de jacobsen
	Indicación relativa de inmunoglobulina humana
D71	Defectos de neutrófilos
Fuente:	
Libro CIE-10	
UPTODATE: https://www.uptodate.com/contents/primary-humoral-immunodeficiencies-an-overview?search=inmunodeficiencia&topicRef=5949&source=see_link#H2604524317	
R.M. N° 230-2020/MINSA Listado de Enfermedades Raras o huérfanas	

MIGUEL A. [illegible] SANTOS GARCÍA
Médico [illegible] Alergista
Coordinador de la [illegible]ación de Asma, Alergia e Inmunología
C.M.P. 17956 - RNE 4531 - RNE 18980

FARMACO	DOSIS	INDICACIONES	EFECTOS COLATERALES	INTERACCIONES	CONTRAINDICACIONES	MONITOREO
Inmunoglobulina Humana	400 – 800 mg / kilo / dosis cada 21 a 28 días.	Infusión endovenosa a velocidad inicial de 0.02 ml/kilo/min y progresar cada 30 minutos hasta 0.08 ml/kilo/minuto	dentro de los primeros 30 minutos de la infusión y es caracterizado por dolor abdominal, dolor lumbar, náuseas y vómitos, fiebre, cefalea, dolor muscular y debilidad que puede durar varias horas después de finalizada la infusión. Disnea e hipotensión puede ocurrir. Las reacciones ocurren generalmente en las primeras infusiones. anafilaxia mediada por Ig E: disnea, rash, vómitos, colapso cardiovascular, pérdida de conciencia hasta choque, es raro, pero se puede presentar durante las primeras infusiones y al inicio de la infusión. Anemia hemolítica, neutropenia, tromboembolismo o riesgo infeccioso.	No registra una evitación absoluta. Considerar modificar la terapia cuando se use vacunas vivas, puede disminuir su efecto, suspender 2 semanas, 2 meses para vacuna varicela. Monitorizar terapia cuando se use derivados de estrógenos, puede aumentar efecto trombótico, debiendo disminuir dosis y velocidad infusión. Aumenta concentración de Eculizumab. Puede aumentar efecto toxico de fenitoina como miocarditis.	Reacciones anafilácticas durante su uso por alergia a algunos de sus componentes. Puede usarse en embarazo siendo seguro para la madre y feto.	Se sugiere usar en inmunodeficiencias primarias hasta alcanzar niveles de más de 400 mg /dL midiendo Inmunoglobulina G en sangre antes de una infusión de mantenimiento. Se debe registrar número de lote al momento de infundir.

UPTODATE: https://www.uptodate.com/contents/
https://www.uptodate.com/contents/intravenous-immune-globulin-adverse-effects?search=Intravenous%20immune%20globulin&topicRef=3911&source=see_link#H584914
https://www.uptodate.com/drug-interactions/?search=Intravenous+immune+globulin&usage_type=panel&source=panel_search_result&display_rank=2#di-druglist

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
MIGUEL ANGEL DE LOS SANTOS GARCIA
Médico - Cirujano - Alergista
Cardiólogo de la Unidad de Asma, Alergia e Inmunología
C.M.P. 17932 - RNE 4931 - RNE 18980