



VI Taller de Enfermedades Raras Pediátricas

Bases genéticas, cuadro clínico y tratamiento de la Inmunodeficiencia Severa Combinada

Genetic bases, clinic and treatment for Severe Combined Immunodeficiency

Dayana María Fernández Sarmiento ¹ <https://orcid.org/0000-0002-9786-7342>

Frank Miguel Hernández Velázquez ¹ <https://orcid.org/0000-0002-8769-752X>

¹ Estudiante de 3er año de Medicina. Alumno Ayudante de Medicina Interna.
Facultad de Ciencias Médicas "Mariana Grajales Coello". Universidad de Ciencias Médicas de Holguín.
Holguín. Cuba.

Autor para la correspondencia: dayanafernandez@infomed.sld.cu

RESUMEN

La inmunodeficiencia severa combinada, también conocido como síndrome del “niño burbuja”, es un síndrome clínico e inmunológico que constituye una de las formas más graves de las inmunodeficiencias primaria, considerándose como una emergencia pediátrica debido a que es potencialmente mortal. Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de caracterizar la Inmunodeficiencia Severa Combinada en cuanto a sus bases genéticas, cuadro clínico y tratamiento. Para desarrollarlo se emplearon artículos publicados desde 2003 hasta 2020 utilizando los principales gestores de la información, garantizándose la revisión de 25 bibliografías. Se concluyó que a pesar de su baja incidencia mundial, resulta de vital importancia para la práctica médica el conocimiento de sus síntomas y signos, diagnóstico y tratamiento.

Palabras Clave: Inmunodeficiencia; Inmunodeficiencia Combinada Grave; Inmunodeficiencia Severa Combinada; Inmunodeficiencia Primaria.



INTRODUCCIÓN

Las enfermedades por inmunodeficiencias son un grupo de trastornos frecuentemente graves y a menudo mortales que reflejan un déficit cuantitativo y/o cualitativo en uno o más componentes del sistema inmunológico. Se distinguen dos clasificaciones: Inmunodeficiencias Primarias (IDP cuando las causas están presentes desde el nacimiento) e Inmunodeficiencias Secundarias (IDS cuando las causas se desarrollan con el paso de los años secundario a otra afección o condición).^{1,2}

La inmunodeficiencia severa combinada (SCID, por su sigla en inglés Severe Combined Immunodeficiency, en español IDSC), también conocido como síndrome del “niño burbuja”, es un síndrome clínico e inmunológico causado por diversas alteraciones genéticas que se caracteriza por deficiencia de células T, B y NK. Es una de las formas más graves de IDP y se incluyen en el grupo de inmunodeficiencias combinadas de células T y células B, considerándose como una emergencia pediátrica debido a que es potencialmente mortal.³

La primera descripción de un niño con IDCS fue hecha en 1950 por Glanzmann y Riniker, y 18 años más tarde se logró el primer trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) exitoso para IDCS, restableciendo la función inmune en un paciente con IDCS; este paciente se encuentra vivo y bien hoy.^{4,5}

La incidencia de IDCS históricamente aceptada es 1:100.000 recién nacidos vivos, sin embargo, esta cifra ha sido universalmente considerada una subestimación de la magnitud real de la enfermedad debido a que muchos pacientes afectados por IDCS fallecían sin haber sido diagnosticados.⁶

El incremento del conocimiento de estas enfermedades y de la sospecha diagnóstica de las inmunodeficiencias combinadas graves es decisivo para mejorar el pronóstico y supervivencia de los pacientes, pues sin tratamiento adecuado y oportuno más de 90% puede fallecer antes de cumplir el primer año de vida.⁷

A pesar de que esta enfermedad es considerada como rara y posee una incidencia baja; resulta importante su conocimiento por parte de los profesionales de la salud, para un correcto diagnóstico oportuno. Es por esto que se decide realizar esta revisión bibliográfica con el objetivo de caracterizar la inmunodeficiencia severa combinada en cuanto a sus bases genéticas, cuadro clínico y tratamiento.

DESARROLLO

La Inmunodeficiencia Severa Combinada es un grupo de trastornos genéticos, mortal, poco frecuente, que tiene diversas causas genéticas, que desembocan en una inmunodeficiencia en el que existe ausencia combinada de las funciones de los linfocitos T y los linfocitos B (y en muchos casos también de las funciones de los linfocitos citotóxicos naturales o NK).⁸

En la mayoría de las formas de IDSC faltan los linfocitos T (T-), el número de linfocitos B y/o de células NK puede ser bajo o nulo (B-, NK-) o alto o normal (B+; NK+), dependiendo del fenotipo, pero los linfocitos B, incluso cuando son normales en número, no pueden actuar porque faltan los linfocitos T.⁹

Las IDSC es un error innato del sistema inmune que se debe a mutaciones de alguno de los genes conocidos que codifican componentes del sistema inmunitario. En la última clasificación de las inmunodeficiencias primarias, publicada en 2017, se reconocen 19 genes causantes de IDSC.^{10,11}

Mecánicamente, los defectos genéticos que producen IDSC se pueden dividir de acuerdo a si afectan: la sobrevivencia de los precursores del linfocito T (mutaciones en AK2, ADA), el desarrollo del timo (mutación en FoxN1), la proliferación mediada por citoquinas (mutación en IL2RG, IL7R, JAK3), la expresión del pre-receptor del linfocito T y la señalización intracelular (mutación en RAG1, RAG2, DCLRE1C, PRKDC, NHEJ1, LIG4, CD3 δ , CD3 ϵ , CD3 ζ , PTPRC) o si afectan el egreso del linfocito T desde el timo (mutación en CORO1A).⁶

Clasificación



Generalmente se tendía a clasificar a las IDCG en base al fenotipo inmunológico que presentaba, habiendo dos clasificaciones: ¹²

- 1) deficiente de células T con células B normales (T- B+)
- 2) deficiente de células T y B (T- B-); que a su vez se subdividían por la presencia o ausencia de células NK (NK+ o NK-).

Sin embargo, hoy en día se prefiere identificar a las IDCS en base a al defecto molecular específico que se pueda identificar por la implicaciones que tiene en cuanto a manifestaciones clínicas y tratamiento. ¹²

- Deficiencia de la cadena gamma común del receptor de 6 distintas citosinas

Forma más común de IDCS, afectando casi al 45% de todos los casos, es la ligada al cromosoma X, que afecta a la cadena γ (gamma común) del receptor de la interleuquina 2 (IL-2), un componente de al menos 6 receptores de citosinas, y por ello causa una enfermedad grave. Es, por tanto, el resultado de una mutación en el gen gamma del receptor para la IL-2 (IL-2R γ). ¹³

Las mutaciones de este gen provocan recuentos muy bajos de linfocitos T y linfocitos NK, pero el recuento de los linfocitos B es elevado (fenotipo T-, B+, NK-). A pesar de su elevado número, los linfocitos B no cumplen sus funciones, puesto que las células T no pueden “ayudar” a las B a funcionar con normalidad. Esta deficiencia se hereda como un rasgo recesivo ligado al cromosoma X. Sólo los varones tienen este tipo de IDCG, pero las mujeres pueden ser portadoras del gen y tienen un 50% de probabilidades de pasarlo a cada uno de sus hijos. ¹³

- Deficiencia de Adenosina Deaminasa (ADA)

La segunda causa más común de IDCG y que representa aproximadamente el 15% de todos los casos es la deficiencia de ADA (SCID-ADA), provocada por mutaciones en el gen del cromosoma 20 que codifica la enzima. Esta enzima es esencial para la función metabólica de diversas células del organismo, pero especialmente de los linfocitos T. ¹⁴

Al no producirse esta enzima se interrumpe la cadena metabólica de la degradación de adenosina a inosina y desoxiadenosina a desoxiinosina, produciéndose un aumento intracelular de adenosina y desoxiadenosina, las cuales son convertidas en adenosintrifosfato (ATP) y desoxiadenosintrifosfato (dATP). Esta última es tóxica para la ribonucleótido reductasa (RR), enzima imprescindible para la síntesis de ADN, lo que es nocivo para los linfocitos. ¹⁴

La ausencia de ADA lleva a una acumulación de productos tóxicos metabólicos dentro de los linfocitos, lo que ocasiona apoptosis de los precursores de los linfocitos B, T y células NK. Los bebés con este tipo de IDCG presentan como fenotipo T- B- NK- (linfocitos T, B y NK bajos). Esta forma de IDCG se hereda como un rasgo autosómico recesivo. Tanto los varones como las mujeres pueden verse afectados. ¹⁴

- Deficiencia de la cadena alfa del receptor IL-7

La siguiente forma más común de IDCG se debe a una deficiencia de la cadena alfa del receptor de la IL-7, causada por las mutaciones de un gen del cromosoma 5 que codifica un componente de otro receptor de factor de crecimiento, la cadena alfa del receptor IL-7 (IL-7R α). Los recuentos de linfocitos muestran como fenotipo T- B+ NK+; tienen linfocitos B y NK, pero no tienen linfocitos T. Sin embargo, los linfocitos B no funcionan con normalidad debido a la falta de linfocitos T. La deficiencia de IL-7R α es la tercera causa más común de IDCG y representa el 11% de todos los casos. Esta forma de IDCG se hereda como un rasgo autosómico recesivo. Tanto los varones como las mujeres pueden verse afectados. ¹⁵

- Deficiencia de tirosin-cinasa Janus 3

Provocado por una mutación de un gen del cromosoma 19 que codifica una enzima de los linfocitos llamada tirosin-cinasa Janus 3 (Jak3, por sus siglas en inglés). Esta enzima es necesaria para la función de la cadena gamma común. Al realizar un recuento de linfocitos, los niños con esta forma de IDCG



tienen fenotipo T-, B+, NK-. Se hereda como un rasgo autosómico recesivo, tanto los varones como las mujeres pueden verse afectados. La deficiencia de Jak3 representa menos del 10% de todos los casos de IDCG.¹⁵

- Deficiencias de las cadenas CD3

Otras tres formas de IDCG se deben a mutaciones de los genes que codifican tres de las cadenas de proteínas individuales que forman otro componente del complejo de receptores de las células T, la CD3. Estas mutaciones genéticas que causan IDCG dan lugar a deficiencias de las cadenas CD3 δ , ϵ o ζ . Estas deficiencias se heredan como rasgos autosómicos recesivos.¹⁵

- Deficiencia de CD45

Otro tipo de IDCG se debe a mutaciones del gen que codifica CD45, una proteína que se encuentra en la superficie de todos los glóbulos blancos y que es necesaria para las funciones de las células T. Esta deficiencia también se hereda como rasgo autosómico recesivo.¹⁵

- Otras causas de IDCG

Otros cuatro tipos de IDCG de los que se conoce su causa molecular son aquellos que se deben a mutaciones de genes que codifican proteínas necesarias para el desarrollo de receptores de reconocimiento inmune en los linfocitos T y B. Son la deficiencia de los genes activadores de recombinasa 1 y 2 (RAG1 y RAG2) (también se conoce como Síndrome de Ommen), la deficiencia del gen Artemisa y la deficiencia de ligasa 4. Los bebés con estos tipos de IDCG presentan fenotipo T- B- NK+. Todas estas deficiencias se heredan como rasgos autosómicos recesivos. Probablemente existen otras mutaciones que causan IDCG que aún no han sido identificadas.¹⁵

Herencia

La IDCG puede ser heredada en una forma recesiva ligada al cromosoma X o de forma autosómica recesiva, dependiendo de la causa genética; la IDCG ligada al cromosoma X se hereda en una forma recesiva ligada a X. En la herencia recesiva ligada al cromosoma X, en general, solamente los varones son afectados debido a que el gen anormal lo porta el cromosoma X. Las mujeres tienen un cromosoma X con el gen anormal y un cromosoma X con el gen normal, y por eso no son afectadas (son portadoras), ya que la mutación tendría que ocurrir en ambas copias del gen para causar la enfermedad. Los varones afectados no transmiten la enfermedad a sus hijos varones pero transmiten el cromosoma X con el gen anormal a sus hijas (serán portadoras).¹⁶

Los otros tipos menos comunes de IDCG tienen herencia autosómica recesiva, estos tipos se deben a mutaciones en genes localizados en otros cromosomas (no en los sexuales), significa que para ser afectado una persona tiene que heredar dos copias anormales del gen. Cuando los padres son portadores la posibilidad de tener un hijo afectado con la enfermedad recesiva es de 25% en cada embarazo. Además, en cada embarazo hay un 50% de posibilidad de que el hijo o hija sean portadores también y un 25% de que el hijo no herede el gen anormal.¹⁶

Cuadro clínico

A pesar de la heterogeneidad de los defectos moleculares en los pacientes con IDSC, las manifestaciones clínicas de todos son similares, iniciando muy temprano en la vida entre el tercer y sexto mes. El síntoma más común que se presenta son un número excesivo de infecciones, que por lo general suelen ser mucho más graves e incluso poner en peligro la vida.^{6, 17}

Las infecciones pueden ser provocadas por microorganismos que normalmente no resultan dañinos para los niños con inmunidad normal. Entre los más peligrosos se encuentra un microorganismo llamado *Pneumocistis jirovecii*, que puede provocar rápidamente una neumonía mortal, si no es diagnosticada y tratada de forma precoz.¹⁵

La varicela por lo general sólo afecta la piel y las membranas mucosas, y se resuelve en cuestión de días; pero en niños con IDCG, puede ser mortal porque no se resuelve y puede infectar el pulmón, el hígado y el cerebro. El citomegalovirus (CMV), otro virus que casi todos llevamos en las glándulas salivares, puede provocar neumonía mortal en niños con IDCG. Otros virus peligrosos son los virus



Herpes simplex, adenovirus, parainfluenza 3, el virus de Epstein-Barr (o virus de la mononucleosis infecciosa), los poliovirus, el virus del sarampión, de la rubéola y el rotavirus¹⁵.

Según Espinosa y Ridaura¹⁸, los niños con IDCG pueden contraer infecciones al recibir vacunas de virus vivos. Si se sabe que algún miembro de la familia ha tenido esta enfermedad anteriormente, estas vacunas no deben administrarse a los bebés de la familia hasta que se haya descartado que padecen la enfermedad.

Las infecciones fúngicas (hongos), como las infecciones orales de *Candida* (el muguet), son comunes en la mayoría de los bebés, pero desaparecen por lo general de forma espontánea o con medicamentos orales simples. En cambio, en los niños con IDCG persiste a pesar de los medicamentos; puede mejorar, pero no desaparece completamente o vuelve tan pronto como se interrumpe la medicación.¹⁵

La diarrea persistente y el consiguiente retraso en el desarrollo es también un problema común en estos niños, que debería de plantearse como signo de sospecha. El trastorno puede llevar a una pérdida de peso importante y desnutrición. La diarrea puede ser causada por los mismos parásitos, bacterias o virus que afectan a los niños.¹⁸

Las manifestaciones cutáneas pueden ser verrugas persistentes, lesiones de molusco contagioso, eccema atípico, alopecia, dermatitis seborreica grave, así como celulitis. También pueden presentar una erupción cutánea provocada por una reacción de las células T de la madre (que entran en el sistema circulatorio del bebé enfermo con IDCG antes del nacimiento) contra los tejidos del bebé. Esta patología recibe el nombre de reacción de injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés). En estos casos la presentación puede variar con rash maculopapular, eosinofilia, elevación de enzimas hepáticas, diarrea y pancitopenia.^{15, 18}

A la exploración física estos niños tienen hipoplasia del tejido linfoide (ausencia de amígdalas y ganglios), en los estudios de laboratorio, la linfopenia es un hallazgo común; y en radiografía de tórax, no se observa la sombra tímica. La muerte es consecuencia de complicaciones por la pobre o nula respuesta a los tratamientos convencionales contra las infecciones graves y recurrentes de vías aéreas superiores, gastrointestinales o sistémicas, así como por el retraso en el crecimiento.⁶

Diagnóstico

El diagnóstico de la IDCG es difícil en los recién nacidos debido a que al momento del nacimiento no presentan signos de la enfermedad, aunque es siempre un trastorno prenatal. Para sospechar de una IDCG, la historia clínica es el elemento más importante por ello, siempre debe hacerse el interrogatorio para tener el árbol genealógico del paciente. Los antecedentes de muertes en la infancia, enfermedades autoinmunes o tumores en la familia también pueden resultar importantes.^{5, 19}

En caso de que ha existido anteriormente un niño con IDCG en la familia, una de las maneras más fáciles de diagnosticar un nuevo niño, incluso antes de que desarrolle cualquier síntoma, es a través del recuento de linfocitos en la sangre periférica del bebé (o en el cordón umbilical), el valor medio en las IDCG es de 1.500 linfocitos por milímetro cúbico.¹⁵

Como existen otras enfermedades que pueden causar linfopenia, las pruebas más importantes son las que analizan las funciones de las células T. La prueba más definitiva consiste en colocar los linfocitos de la sangre del niño en tubos de cultivo, tratarlos con diversos estimulantes y dejarlos incubar durante varios días. Los linfocitos T normales reaccionan a los estimulantes desencadenando la división celular. En cambio, los linfocitos de pacientes con IDCG generalmente no responden a estos estímulos.¹⁵

En la mayoría de las ocasiones (pero no siempre), todas las clases de inmunoglobulinas presentan niveles disminuidos (IgG, IgA, IgM e IgE). Como la IgG de la madre pasa a la sangre del feto a través de la placenta, es posible que la deficiencia de inmunoglobulina no se reconozca durante varios meses, hasta que termine de metabolizarse la IgG materna.¹⁵

El diagnóstico de IDCG también puede efectuarse “in útero” mediante el análisis molecular de células procedentes de la muestra de vellosidades coriónicas o por amniocentesis. A menos que la interrupción del embarazo se considere como alternativa si el feto se ve afectado, el mejor diagnóstico es el que se



realiza tras el nacimiento, pues existen riesgos para el feto si se utilizan los procedimientos antes descritos.²⁰

Tamizaje neonatal

La IDCG es una enfermedad no detectable clínicamente durante su etapa presintomática y que además tiene un tratamiento establecido cuyo éxito depende del diagnóstico precoz, para lo cual se ha establecido un método de tamizaje rápido. El examen aceptado internacionalmente se basa en la cuantificación de los denominados “T-cell receptor excision circles (TRECs)”.²¹

Durante el desarrollo de los linfocitos T se producen eventos de recombinación genética aleatorios y secuenciales que permiten que el receptor de cada linfocito esté codificado por una combinación única de segmentos variable (V), de diversidad (D) y de unión (J), proceso denominado recombinación VDJ. Durante la recombinación VDJ se eliminan segmentos de DNA genómico en forma de círculos denominados TRECs; encontrándose el TREC $\delta\text{rec-}\psi\text{J}\alpha$ en un 70% de los linfocitos circulantes en sangre periférica.^{6, 21}

La prueba consiste en la detección de material genético que se “libera” de la doble cadena del DNA genómico germinal durante el proceso de generación de los receptores de células T. Las mutaciones que causan IDCS, no permiten que se lleve a cabo este proceso, por lo que los pacientes con IDCS tendrán concentraciones de TREC's muy por debajo de lo normal, o ausentes por completo.²²

Tratamiento general

Ante la mínima sospecha de IDSC, se debe iniciar inmediatamente una adecuada profilaxis con antibiótico y antimicótico, así como tratar cuadros agudos de infecciones. Aparte de los medicamentos, también se deben adoptar otras precauciones como:²³

- Aislamiento para ayudar a prevenir que contraigan infecciones
- No deben recibir vacunas de gérmenes vivos. Esto incluye la vacuna contra el rotavirus, la varicela, la triple vírica (contra el sarampión, las paperas y la rubéola), contra poliomielitis oral, contra la tuberculosis (BCG) y la vacuna antigripal. Todas las personas que vivan con el bebé tampoco deberían recibir vacunas de gérmenes vivos.
- En caso de necesitar una transfusión de sangre deben usar sangre que haya sido tratada especialmente.
- Régimen nutricional especial.
- Pueden no poder mamar hasta que se haya descartado la presencia de un virus en la leche materna que puede causar infecciones.

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH)

Para la mayoría de los pacientes con IDCG, la terapia de elección es el trasplante de células madre de un donante compatible sano, generalmente un hermano. Si no hay un hermano sano y compatible para que sea el donante, la mejor opción es un donante familiar no compatible, generalmente la madre. El objetivo es reemplazar las células disfuncionales del paciente por células funcionales obtenidas de un donador sano, con compatibilidad. Actualmente es la opción definitiva para las IDCG mayormente utilizada, y ha demostrado resultados favorables a largo plazo.^{24, 25}

El pronóstico de éxito en el TCPH tiene una supervivencia de 95% si los pacientes son diagnosticados oportunamente y trasplantados antes de los 3.5 meses de edad, y de 69% para aquellos trasplantados después de este tiempo.⁶

Terapia génica



La terapia génica ex-vivo consiste en la cosecha de células progenitoras hematopoyéticas del propio paciente, su modificación in vitro adicionando una copia correcta del gen disfuncional mediante un vector viral (gamma-retrovirus o lentivirus), y su posterior infusión de vuelta al paciente. Las inmunodeficiencias combinadas graves son una de las enfermedades con mayor éxito en el estudio de la terapia génica, particularmente para defectos en IL2RG y ADA, cuyo tratamiento ha demostrado eficacia clínica, y existe un producto disponible y aprobado comercialmente para defecto del gen ADA, aunque su costo elevado sigue siendo una limitante en todo el mundo. ¹⁰

El diagnóstico genético certero es indispensable para definir si un paciente con inmunodeficiencia combinada grave es ideal o no para recibir terapia génica, porque la variante patogénica debe encontrarse en un gen cuya terapia haya sido desarrollada para recibir este procedimiento. Es probable que en el futuro se convierta en el tratamiento de elección para diversos defectos genéticos que causan IDCG. ¹⁰

CONSIDERACIONES FINALES

El síndrome de Inmunodeficiencia Combinada Grave es un síndrome clínico e inmunológico causado por diversas alteraciones genéticas que se caracteriza por deficiencia de células T, B y NK. Suele considerarse la más grave de las inmunodeficiencias primarias; si no se diagnostica a tiempo, el paciente corre el riesgo constante de contraer una infección grave o mortal. Resulta importante aumentar el conocimiento de esta enfermedad, además de la sospecha diagnóstica de inmunodeficiencias combinadas graves entre los médicos de primer contacto, con la intención de establecer el diagnóstico oportuno y de esta forma mejorar el pronóstico y la supervivencia de los pacientes.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente revisión.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Dayana María Fernández Sarmiento: conceptualización, investigación, metodología, redacción - revisión y edición.

Frank Miguel Hernández Velázquez: conceptualización, investigación, metodología, redacción - borrador original.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Pedraza A, Vargas-Rumilla MI, Ramírez-Roa JL. Registro de Inmunodeficiencias primarias en niños en un hospital de cuantro nivel. Bogotá, 2010-2016. Rev Alerg Mex. [Internet]. 2018 [citado 28 Abr 2021]; 65(4): 341-8. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-91902018000400341&lng=es.
- 2- Alonso Valle A, Candelaria Gómez B, Valdés Lanza L. Inmunodeficiencias primarias: un reto para la inmunogenética. Rev Cuba Reumatol [Internet]. 2020; 22(2): e828. [citado 28 Abr 2021].



- Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962020000200009&lng=es.
- 3- Ortiz Polanco SP, Castañeda Uvajoa DM, Vega MR, Cecilia Salgado DM, Fernando Narváez C, Rodríguez JA. Inmunodeficiencia combinada severa (SCID) en Neiva, Colombia. Reporte de caso. Rev. Fac. Med. [Internet]. 2019 [citado 28 Abr 2021]; 67(1): 161-4. Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/56918/71006>
 - 4- Sempere Ortells JM, Campos Ferrer A, Martínez Peinado P, Pascual García S. Casos Clínicos Inmunodeficiencias. [Internet]. España: Sociedad Española de Inmunología 2016 [citado 28 Abr 2021]. Disponible en: https://issuu.com/seinmunologia/docs/casos_20clin_20inmunodeficiencias_2
 - 5- Hoyos-Bachiloglu R, Sotomayor C, Poli C. Inmunodeficiencia combinada severa: Es tiempo de su detección precoz. Rev. Chil. Pediatr. [Internet]. 2019 Dic [citado 28 Abr 2021]; 90 (6): 581-8. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062019000600581&lng=es.
 - 6- Contreras Verduzco FA, Morales Vázquez A, Medina Torres EA, Espinosa Padilla SE. Diagnóstico oportuno de la inmunodeficiencia combinada grave (SCID) a través del tamiz neonatal. Alerg Asma InmunolPediatr [Internet]. 2014 [citado 28 Abr 2021]; 23(2):48-56. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=54918>
 - 7- Bousfiha A. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. J ClinImmunol [Internet]. 2018 [citado 28 Abr 2021]; 38(1):129-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29226301/>
 - 8- King J, Hammarström L. Newborn Screening for Primary Immunodeficiency Diseases: History, Current and Future Practice. J Clin Immunol [Internet]. 2018 [citado 2021 Abr 21]; 38:56-66. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29116556/>
 - 9- Guntiñas Zamora MV. Inmunodeficiencias en la infancia. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2003 [citado 2021 Abr 21]; 75(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312003000400007&lng=es.
 - 10- Saucedo Aparicio AG, Espinosa Padilla SE, Bustamante Ogando JC, López Jasso F, Rivera Lizárraga DA. Importancia del diagnóstico genético en las inmunodeficiencias combinadas graves. Acta Pediatr Mex [Internet]. 2019 [citado 28 Abr 2021]; 40(4):234-251. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=90504>
 - 11- Murguía Pérez JG, Pérez Gaxiola G, García Domínguez M. Inmunodeficiencia combinada grave: informe de caso. Alerg Asma InmunolPediatr [Internet]. 2020 [citado 28 Abr 2021]; 29(1):37-41. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=93324>
 - 12- Heimall, J. Severe combined immunodeficiency (SCID): An overview. UpToDate [Internet]. Ago 2018 [citado 28 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/severe-combined-immunodeficiency-scid-an-overview>
 - 13- Fernández J. Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG). Manual Msd [Internet]. 2018 [citado 28 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/inmunolog%C3%ADa-y-trastornos-al%C3%A9rgicos/inmunodeficiencias/inmunodeficiencia-combinada-grave-idcg>



- 14- Pérez Aguilar MC, BonfanteCabarcas R. Adenosindeaminasa en el síndrome de inmunodeficiencia combinada severa. Invest. clín [Internet]. 2012 Sep [citado 2021 Abr 09]; 53(3): 315-324. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332012000300009&lng=es.
- 15- International Patient Organization for Primary Immunodeficiencies. Inmunodeficiencia Combinada Grave [Internet]. USA: Immune Deficiency Foundation; 2007 [citado 28 Abr 2021]. Disponible en: https://ipopi.org/wp-content/uploads/2017/07/INMUNODEFICIENCIA-COMBINADA-GRAVE_06.02.08.pdf
- 16- Inmunodeficiencia combinada grave. Genetic and RareDiseasesInformation Center (GARD) [Internet]. 2017 [citado 28 Abr 2021]. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/13312/inmunodeficiencia-combinada-grave>
- 17- Stiehm ER. Approach to the child with recurrent infections. UpToDate [Internet] Dic 2017 [citado 28 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-recurrent-infections#H6>
- 18- Seoane Reula ME, de Arriba Méndez S. Diagnóstico y manejo de las inmunodeficiencias primarias en niños. Protoc diagn ter pediatri. [Internet]. 2019 [citado 28 Abr 2021]; 2: 415-35. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/28_imunodeficiencias_primarias.pdf
- 19- Hernández Blas MG, Orozco Martínez S, Contreras Verduzco A. ¿Cuándo sospechar de la inmunodeficiencia combinada grave en niños? Alerg Asma InmunolPediatr [Internet]. 2014 [citado 28 Abr 2021]; 23 (1):20-6. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=52120>
- 20- Ulloa Navas AD. Diagnóstico Clínico de Inmunodeficiencias Primarias. Análisis de caso. [Tesis]. [Ecuador]: Universidad San Francisco de Quito; 2018. 38p. Disponible en: <https://repositorio.usfq.edu.ec/bitstream/23000/7592/1/139730.pdf>
- 21- Argudo Ramírez A, Martín Nalda A, Marín Soria JL, López Galera RM, González de Aledo Castillo JM, Pajares García S, et al. Primer programa europeo de cribado neonatal para la inmunodeficiencia combinada grave: experiencia de tres años en Cataluña. Rev Esp Salud Pública [Internet]. 2020 [citado 28 Abr 2021]; 94: (16 de diciembre). Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/VOL94/C_ESPECIALES/RS94C_202012153.pdf
- 22- Bustamante Ogando JC. Consenso latinoamericano para el Tratamiento de pacientes con inmunodeficiencia combinada grave. Capítulo 1: Tratamiento de soporte. [Tesis]. [México DF]: Universidad Nacional Autónoma de México; 2015. 30p. Disponible en: <http://repositorio.pediatria.gob.mx:8180/handle/20.500.12103/293>
- 23- Clark M, Harmon GA. Inmunodeficiencia combinada grave. KidsHealth [Internet]. 2019 [citado 28 Abr 2021]. Disponible en: <https://kidshealth.org/es/parents/severe-immunodeficiency-esp.html>
- 24- Shizuru J. Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG). Stanford Children's Health [Internet]. 2017 [citado 28 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.stanfordchildrens.org/es/service/stem-cell-transplantation/conditions/scid>
- 25- Saucedo Aparicio AG, Espinosa Padilla SE, González M. Inmunodeficiencias combinadas graves ¿enfermedades raras o subregistradas? Rev Aler Mex. [Internet]. 2018 [citado 28 Abr 2021]; 27 (2): 37-43. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2018/al182b.pdf>