

Caracterización de pacientes con inmunodeficiencias primarias por medio de un programa de vigilancia epidemiológica para la infección recurrente

Estudio piloto, Medellín, 1994-1999

Diana García de Olarte, Carlos Julio Montoya, Helí Salgado, Pablo Javier Patiño, Juan Alvaro López, Julio César Orrego, María Margarita Olivares, Rubén Darío Gómez, · Medellín

La infección recurrente constituye una causa importante de enfermedad, incapacidad y muerte, y puede ser la manifestación de una susceptibilidad anormal a los agentes infecciosos, como la que se encuentra en las deficiencias primarias y secundarias de la respuesta inmune.

Objetivos. Caracterizar el síndrome de infección recurrente en el área metropolitana del Valle de Aburrá; detectar todos los casos de inmunodeficiencia primaria responsables de una infección recurrente anormal.

Diseño del estudio. Se diseñó un programa de vigilancia epidemiológica para la infección recurrente que define los criterios de selección de los pacientes sospechosos de padecer alguna inmunodeficiencia; además, se establecieron protocolos clínicos y de laboratorio para el estudio de los casos que lo ameritaran, así como los mecanismos de remisión a un lugar de evaluación.

Participantes. Las unidades de atención en salud del área metropolitana del Valle de Aburrá, departamento de Antioquia, Colombia.

Intervenciones. Se difundieron al personal de salud los conocimientos más importantes relacionados con el síndrome de infección recurrente y sus causas. Los pacientes remitidos fueron evaluados clínicamente y por laboratorio para establecer la causa predisponente.

Resultados. Entre agosto de 1994 y diciembre de 1999, se evaluaron 422 pacientes remitidos desde diferentes centros de la región, de los cuales 266 (62%) presentaban un síndrome de infección recurrente anormal; se lograron diagnosticar específicamente 60 casos nuevos de inmunodeficiencias primarias y 28 de inmunodeficiencias secundarias. Las deficiencias predominantes de anticuerpos fueron las más frecuentes (n=46,66%), seguidas por las deficiencias en la inmunidad celular (30%) y las alteraciones en la función de las células fagocíticas (n=21,66%).

Conclusiones. El desarrollo de este programa ha permitido caracterizar al nivel local la infección recurrente y detectar en forma temprana los pacientes con inmunodeficiencias primarias, lo que con un manejo adecuado permitirá disminuir el número de infecciones y hospitalizaciones, y en consecuencia la presencia de secuelas. (*Acta Med Colomb* 2001 ; **26**: 50-59)

Palabras clave. *Síndrome de infección recurrente, síndrome de infección recurrente anormal, vigilancia epidemiológica, inmunodeficiencia primaria, SIRA, SIRA inmunológico.*

Introducción

La infección recurrente constituye una causa frecuente de enfermedad, incapacidad y muerte para algunos individuos en una comunidad (1), reflejando la susceptibilidad de ellos a infecciones que demandan múltiples acciones de los servicios de salud. En los países en desarrollo esta situación es cada día más dramática, en la medida en que

el deterioro de la situación socioeconómica genera condiciones que favorecen el desarrollo de infecciones, los servicios de salud carecen de estrategias para el manejo

Drs. Diana García de Olarte, Carlos Julio Montoya, Helí Salgado, Pablo Javier Patiño, Lic. Juan Alvaro López: Biólogo; Julio César Orrego, María Margarita Olivares, Rubén Darío Gómez; Grupo de Inmunodeficiencias Primarias, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín.

de las infecciones recurrentes y se expanden el SIDA y otros trastornos inmunológicos anteriormente desconocidos pero igualmente devastadores para la salud.

El síndrome de infección recurrente (SIR) es un proceso que resulta de la interacción repetida de un individuo con los agentes infecciosos que habitan en su medio ambiente. En la mayoría de los casos la infección recurrente podría considerarse normal por su efecto positivo en la inducción de la memoria inmunológica. Sin embargo, algunos individuos en condiciones particulares de susceptibilidad pueden afectarse desfavorablemente, sufrir deterioro progresivo de la salud y experimentar la necesidad de consultar y hospitalizarse en forma repetida (2).

El SIR anormal (SIRA) se caracteriza por la frecuencia inusual de su aparición, la severidad de sus manifestaciones clínicas y la etiología por gérmenes inusuales u oportunistas (2, 3). Así, un "caso sospechoso" de SIRA puede ser detectado cuando se observa una respuesta inusual a la infección por parte del hospedero, con base en criterios que pudieran diferenciarse de manera práctica en diferentes niveles de atención, relacionados con la duración del episodio, su severidad, las características del germen y la respuesta al tratamiento. Los casos sospechosos de SIRA se deben someter a un protocolo de estudio para confirmar un trastorno de base que explique la repetición de las infecciones. El estudio de un caso sospechoso termina cuando se establece la causa del SIRA y se define el tratamiento pertinente (2). En relación con el origen del SIRA de causa inmunológica, se considera que puede ser de dos tipos: inmunodeficiencias primarias e inmunodeficiencias secundarias a otras entidades (4-6).

Si bien la infección recurrente asociada a inmunodeficiencias puede ocurrir en todo el mundo, los episodios suelen enfocarse de manera individual y aislada, más que como problemas de salud pública. Con excepción de los protocolos de vigilancia aplicados para el SIDA y la infección por el VIH, sólo Suiza (7), Japón (8) e Inglaterra (9) han publicado protocolos de estudio y manejo para las demás inmunodeficiencias. Como iniciativa para enfrentar esta situación en nuestro medio, en julio de 1994 se inició en el área metropolitana del Valle de Aburrá - Antioquia el programa "Detección y manejo del Síndrome de Infección Recurrente (SIR)", coordinado por el Grupo de Inmunodeficiencias Primarias de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia; este programa cuenta con un *Protocolo de Vigilancia Epidemiológica para la Infección Recurrente* diseñado para la detección oportuna y remisión de los casos sospechosos de un síndrome de infección recurrente anormal, los cuales son sometidos en forma ambulatoria a un protocolo de estudios clínicos y de laboratorio, diseñados para establecer un diagnóstico específico de inmunodeficiencia y orientar el tratamiento correspondiente.

Dentro del funcionamiento de este programa entre agosto de 1994 y diciembre de 1999, por medio de 2.346 consultas se evaluaron 422 pacientes remitidos desde los

diferentes centros regionales de atención en salud por una presunta infección recurrente anormal, alcanzando un destacado número de diagnósticos de inmunodeficiencias primarias y secundarias, con buenos resultados en el control y tratamiento de esos individuos afectados.

Material y método

Diseño conceptual del programa

Diseñar un programa de vigilancia para la infección recurrente exigió caracterizar el problema en términos operativos que permitieran el registro y manejo sistemático de los casos. Por ello, una de las primeras fases del diseño consistió en conformar un equipo de especialistas en enfermedades infecciosas, inmunología, epidemiología y salud pública con la función de revisar la literatura disponible y fijar las definiciones operativas del programa.

El SIR se consideró la manifestación de un proceso, frecuentemente asintomático o subclínico, resultante de la interacción repetida de un individuo con los agentes infecciosos que habitan en su medio ambiente (2). El SIR se clasificó en dos variantes: normal y anormal.

El SIR normal (SIRN) es una variante del SIR caracterizada por la repetición de episodios infecciosos generalmente leves y de corta duración, que responden con facilidad a la terapia general ambulatoria y que en su gran mayoría no requieren antibioticoterapia ni hospitalización. La infección recurrente normal se considera un proceso esencial para el desarrollo inmunológico; su evolución es benigna pues la repetición de los episodios no deja secuelas ni compromete desfavorablemente el crecimiento y desarrollo del paciente. Al respecto, se ha estimado que un niño normal puede sufrir hasta 100 infecciones en los diez primeros años de vida, y gracias a estos eventos generará grados variables de inmunidad (10-13).

No obstante, algunos trastornos estructurales o funcionales del hospedero pudieran explicar que ciertas infecciones no se controlen adecuadamente y afecten su desarrollo tanto por la frecuencia de ataque como por la severidad; esta situación da origen a un comportamiento anormal de la interacción entre el hospedero y los agentes infecciosos. Este SIR anormal (SIRA) se caracterizó en función de la frecuencia inusual de su aparición, de la severidad de su manifestación clínica y de la etiología por gérmenes inusuales u oportunistas (2). El SIRA se considera la expresión de trastornos inmunológicos o no inmunológicos del hospedero, y las infecciones que lo configuran se deben con mayor frecuencia a la acción de agentes patógenos comunes del tipo bacterias u hongos, y en segundo lugar a oportunistas; por ello requieren con frecuencia antibioticoterapia hospitalaria y tratamientos quirúrgicos.

Definiciones operativas

Recurrencia. Repetición en un mismo individuo de uno o más episodios clínicos diferentes de una entidad, separados entre sí por períodos libres de signos y síntomas.

Síndrome de infección recurrente normal (SIRN). Variante del SIR en el cual no se cumple ninguno de los indicadores establecidos de anormalidad.

Síndrome de infección recurrente anormal (SIRA). Es una variante del SIR que cumple con tres o más de los indicadores clínicos de anormalidad. Los pacientes con SIRA deben ser evaluados clínicamente y por estudios de laboratorio con el objeto de confirmar una alteración no inmunológica o inmunológica que predisponga a las infecciones recurrentes.

Criterios de anormalidad. No todos los pacientes con infección recurrente presentan un SIRA; con fines prácticos se definieron los siguientes criterios para seleccionar aquellos pacientes cuyo comportamiento ante las infecciones sugiere una susceptibilidad anormal; se consideró que un "caso sospechoso" de SIRA debería cumplir al menos tres de los siguientes parámetros:

- Dos o más episodios infecciosos, moderados a severos, en los últimos 60 días.
- Tres o más episodios infecciosos en los últimos doce meses, de etiología bacteriana o micótica.
- Antecedente de hospitalización por infecciones severas en los últimos doce meses.
- Prolongación inusual de los episodios infecciosos, de acuerdo con lo establecido para las diferentes enfermedades infecciosas en la literatura especializada; aparición de secuelas y/o complicaciones.
- Respuesta inadecuada al tratamiento antiinfeccioso de acuerdo con el diagnóstico clínico (o confirmado por el medio paraclínico apropiado, en las localidades que cuenten con este recurso).
- Identificación de un germen oportunista o inusual en la etiología de una entidad.
- Compromiso del sistema hematopoyético (trastornos hematológicos inusuales, severos y/o persistentes en el hemoleucograma, de acuerdo con la edad y la enfermedad del paciente).
- Compromiso del desarrollo pondoestatural o psiconeurológico.
- Presencia de proceso autoinmune asociado a la infección recurrente anormal.
- Presencia de complicaciones secundarias a la aplicación de vacunas vivas.
- Enfermedad de injerto contra hospedero neonatal o después de una transfusión sanguínea.
- Antecedentes familiares de: infección recurrente anormal, neoplasia hematológica, autoinmunidad o muerte en el primer año de vida por infección severa o desconocida

SIRA localizado. Manifestaciones clínicas de carácter repetitivo causadas por infecciones que se presentan en el mismo sitio anatómico; su presencia sugiere una anormalidad anatómica o fisiológica (estenosis congénita de un bronquio, fistulas traqueoesofágicas, reflujo gastroesofágico patológico) o un cuerpo extraño predisponente (14-17).

SIRA con compromiso de cavidades. Presencia de procesos infecciosos a repetición que afectan diferentes epitelios de los aparatos digestivo, respiratorio, urinario o genital; puede asociarse con mucoviscidosis, síndrome de la cilia inmóvil, alergias y anomalías congénitas (15, 18, 19).

SIRA diseminado. Compromiso severo y repetitivo de diferentes órganos, debido a la diseminación linfática o hematogena de los microorganismos. Aunque algunos factores predisponentes (defectos cardíacos congénitos, válvulas cardíacas artificiales, derivaciones cardíacas, catéteres venosos centrales) pueden llevar a esta clase de recurrencia (20), el SIRA diseminado es altamente sugestivo de un defecto inmunológico de base.

SIRA no inmunológico. Cuando no se asocia con defectos en la respuesta inmune, pero obedece a alteraciones anatómicas, funcionales u otros factores predisponentes

SIRA inmunológico. Generado por inmunodeficiencias primarias o secundarias.

Inmunodeficiencia secundaria. Alteración en la respuesta inmunológica frente a los microorganismos que se origina por diferentes enfermedades focales o sistémicas, o por otros factores externos: prematuridad, enfermedades metabólicas, radiación, inmunosupresores, enfermedades infecciosas (SIDA), neoplasias hematológicas, quemaduras, esplenectomía y desnutrición (5).

Inmunodeficiencia primaria. Toda enfermedad congénita o heredada que se origine por defectos en alguno de los genes que codifican para proteínas fundamentales en la respuesta inmunológica; de acuerdo con el componente afectado, se clasifican como deficiencias en: la inmunidad humoral específica, la inmunidad celular específica, las células fagocíticas y el sistema del complemento (4, 21).

Las inmunodeficiencias primarias se caracterizan por presentar infecciones de etiología específica, según el defecto inmune (2, 3, 6): la presencia de bacterias capsuladas extracelulares hace pensar en defectos en la inmunidad humoral específica; las infecciones crónicas o a repetición por gérmenes intracelulares sugieren trastornos de la inmunidad celular; las alteraciones en la fisiología de las células fagocíticas se caracterizan por infecciones causadas por *Aspergillus spp*, *Candida albicans*, *Serratia marcescens*, bacilos gram negativos y *Staphylococcus aureus*; los trastornos del complemento presentan afecciones por gérmenes capsulados, y en muchas ocasiones se encuentran asociadas con enfermedades autoinmunes.

Actividades de vigilancia

Los casos se captaron por vigilancia pasiva entre los pacientes que demandaban servicios de las instituciones participantes. Cuando el médico tratante encontraba el antecedente de infección recurrente, aplicaba los criterios de anormalidad definidos por el programa y clasificaba la situación como SIRN o como "caso sospechoso" de SIRA. Estos últimos se sometieron a un protocolo diagnóstico que

consideraba diferentes aspectos de la tríada "medio ambiente - agente - hospedero"; cuando se confirmó un trastorno anatómico o funcional de base se diagnosticó "*SIRA no inmunológico*" y el paciente se remitió al correspondiente servicio especializado para evaluación y manejo; los restantes se remitieron al Servicio de Inmunología de la Universidad de Antioquia donde se sometieron a un protocolo de estudio para establecer trastornos de la inmunidad que permitiera clasificarlos como "*SIRA inmunológico*".

El programa de vigilancia se apoyó en la red de laboratorios vigente, organizada por niveles de complejidad de conformidad con el plan de beneficios que cubre al individuo afectado. Todo paciente inició su estudio básico en el nivel local; los estudios especializados se realizaron en la red de laboratorios de la región y en el Laboratorio de Inmunología de la Universidad de Antioquia.

Metas

El programa de vigilancia se propuso: a) detectar, diagnosticar y manejar los casos de SIRA inmunológico en el área metropolitana del Valle de Aburrá; b) atender, hasta donde los recursos lo permiten, el 100% de las inmunodeficiencias subyacentes a los casos de infección recurrente anormal captados por el programa.

Estrategias

El programa fue producto de un acuerdo entre la Dirección Seccional de Salud del Departamento de Antioquia y la Universidad de Antioquia, quienes acordaron los siguientes principios metodológicos para el logro de los objetivos: a) crear un grupo interdisciplinario e interinstitucional de trabajo, para diseñar y apoyar técnicamente el programa; b) desarrollar un programa de educación continuada acerca del manejo de la infección recurrente y dirigido al personal de la salud de las instituciones oficiales de atención médica que operan en la región; c) poner en marcha el programa de vigilancia en forma progresiva en los municipios del Valle de Aburrá; d) fortalecer la red de referencia y contrarreferencia de pacientes con diagnóstico de SIRA, promoviendo la utilización de protocolos sistematizados con las conductas para el diagnóstico, registro clínico y manejo apropiado de los pacientes con SIRA, y estableciendo criterios para la captación y la remisión oportuna de pacientes a los niveles de atención de mayor complejidad.

Estudios de laboratorio

El Grupo de Inmunodeficiencias Primarias definió protocolos para el estudio de los diferentes pacientes sospechosos de SIRA (2, 3, 22, 23). De acuerdo con las manifestaciones clínicas, los gérmenes causales de las infecciones y otros rasgos asociados encontrados en el examen físico, se orientaron los análisis de laboratorio hacia uno de cuatro grandes síndromes: deficiencias de la inmunidad humoral específica, alteraciones en la inmunidad celular específica,

alteraciones en la función de las células fagocíticas y defectos del complemento.

Clasificación de las inmunodeficiencias primarias y secundarias

Para la clasificación de las inmunodeficiencias primarias se utilizó la propuesta por el Grupo Latinoamericano de Inmunodeficiencias Primarias (LAGID) (4), que se acomoda bien al creciente número de estas entidades que son frecuentemente redefinidas desde el punto de vista genético y molecular; esta clasificación está basada en las propuestas publicadas por la OMS (24).

Los datos demográficos más importantes de cada paciente con inmunodeficiencia primaria se registraron en un formato definido por el LAGID para este fin (25), en una base de datos computarizada que se desarrolló usando el programa Epi-Info versión 6.03.

Se utilizó la clasificación de inmunodeficiencias secundarias sugerida desde hace más de una década en la literatura especializada (5).

Resultados

Pacientes remitidos para evaluación

Durante los cinco años y cinco meses de evolución del programa de vigilancia fueron remitidos desde diferentes centros de atención regionales 422 pacientes para evaluación por un posible SIRA; se requirieron 2.346 consultas para la atención de los individuos, destinadas tanto al proceso de diagnóstico de la enfermedad de base como al control y seguimiento de las diferentes entidades confirmadas. En la primera consulta de evaluación el grupo de especialistas en inmunología determinó que 88 pacientes (20,7%) presentaban un SIR normal y no ameritaban un estudio más profundo para evaluar el estado de su inmunidad contra la infección. Ocho sujetos (1,9%) fueron considerados sanos (sin infección recurrente) y tampoco fueron analizados; de otro lado, 60 individuos (14,1%) venían con un motivo de consulta no infeccioso, generalmente otra enfermedad de causa inmunológica (alergia sin infección o autoinmunidad), por lo cual no fueron incluidos en el programa. En esta evaluación clínica inicial se hizo el diagnóstico de SIRA en 266 pacientes (62%) y se inició un protocolo de estudios para confirmar la presencia de una deficiencia inmunológica.

SIRA no inmunológico

De los 266 pacientes con SIRA, 128 (48,85%) presentaban una causa no inmunológica predisponente (Figura I-A). Las más frecuentes fueron las enfermedades alérgicas (clasificadas como causa de SIRA no inmunológico porque su respuesta inmune contra la infección estaba intacta, pese a que estas entidades son mediadas por un mecanismo de hipersensibilidad), en especial la rinosinusitis alérgica (57 casos) y la dermatitis atópica (12 casos). También fueron importantes el reflujo gastroesofágico (11 casos) y otras

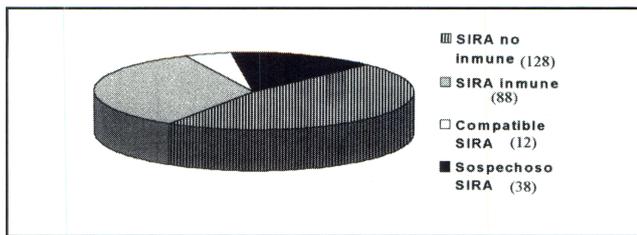


Figura 1-A. Clasificación de los 266 casos de SIRA remitidos al programa. Un caso compatible de SIRA es aquel en el cual por algún motivo no se concluyeron los estudios diagnósticos; los casos sospechosos corresponden a pacientes con SIRA que están aún en evaluación para definir el diagnóstico.

enfermedades dermatológicas (10 casos). Luego del diagnóstico y un manejo adecuado de la enfermedad predisponente se logró un control adecuado del SIRA y los pacientes han sido dados de alta del programa en forma gradual.

Casos compatibles de SIRA inmunológico

En 12 individuos clasificados como SIRA no fue posible realizar o finalizar el proceso de estudios diagnósticos y por ello se catalogaron como "casos compatibles" de SIRA inmunológico. Adicionalmente, 38 pacientes estaban aún en evaluación para definir su diagnóstico y fueron transitoriamente clasificados en el sistema como "casos sospechosos de SIRA inmunológico en estudio".

SIRA de origen inmunológico

Con el análisis clínico y la evaluación de laboratorio se determinó una alteración inmunológica predisponente en 88 de los 266 pacientes con SIRA (33,58%) (Figura 1A). De acuerdo con el origen de su deficiencia, se encontró que 60 individuos presentaban una inmunodeficiencia primaria y 28 padecían de una inmunodeficiencia secundaria (Figura 1-B).

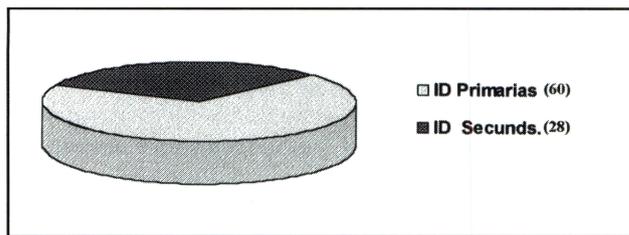


Figura 1-B. Distribución por causas de los 88 pacientes clasificados como SIRA de origen inmunológico.

SIRA por inmunodeficiencias secundarias

Como se observa en la Figura 2, la malnutrición proteico-calórica fue la causa más frecuente en este grupo de alteraciones (10 pacientes), seguido por la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (nueve casos); la mayoría de ellos se encuentran actualmente en tratamiento y control por el programa.

SIRA por inmunodeficiencias primarias (IDP)

De acuerdo con la clasificación propuesta por el LAGID, de los 60 casos de IDP diagnosticados la mayoría (Figura 3) padecía una deficiencia predominante de anticuerpos (n=28; 46,66%); le seguían en frecuencia los síndromes de inmunodeficiencia asociados a defectos de los fagocitos (n=10; 16,66%), las deficiencias combinadas (n=10; 16,66%), las deficiencias celulares y de anticuerpos asociadas a defectos mayores (n=8; 13,33%), los defectos puros de las células fagocíticas (n=3; 5%) y los defectos congénitos del complemento (n=1; 1,66%).

Dentro de las deficiencias de anticuerpos (Tabla 1), los diagnósticos más comunes fueron la hipogamaglobulinemia transitoria de la infancia (diez casos), la agamaglobulinemia

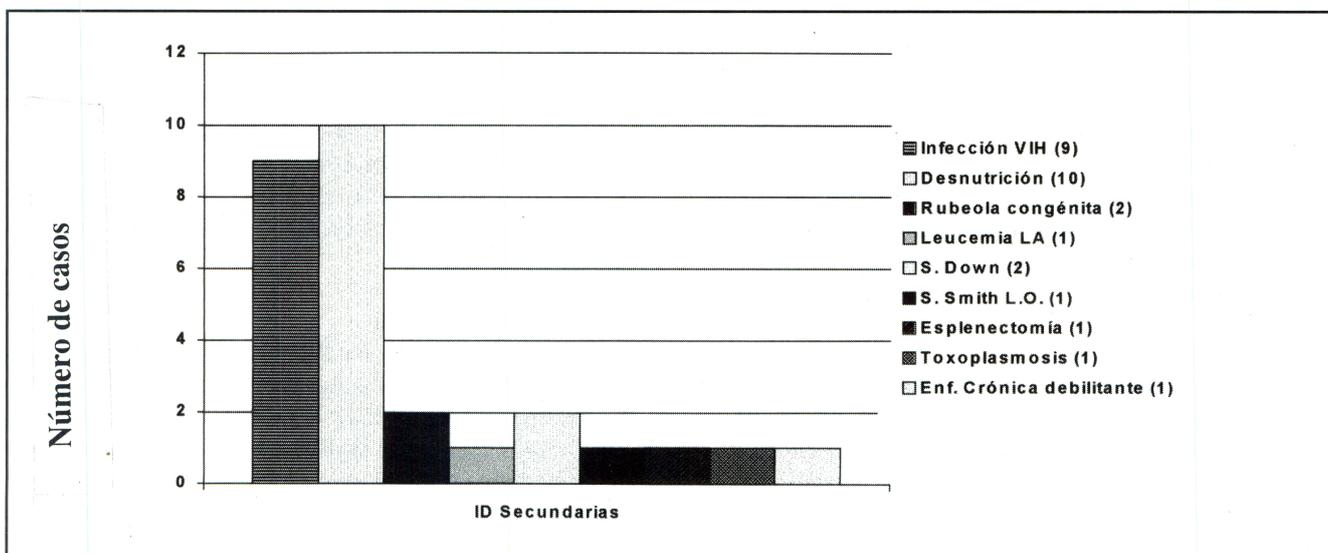


Figura 2. Distribución por entidades de los 28 casos de inmunodeficiencias secundarias diagnosticados. S. Smith L.O.: Síndrome de Smith Lemli Opitz

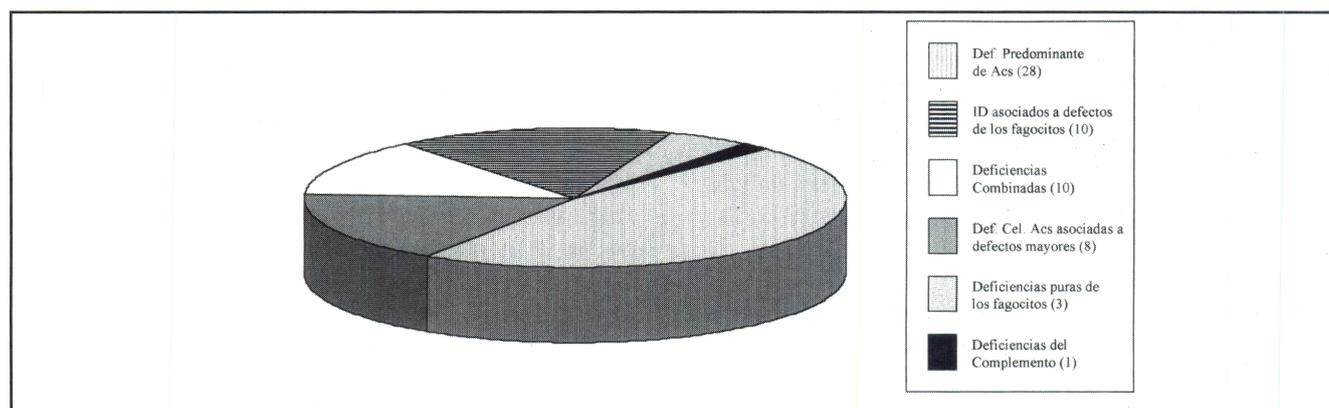


Figura 3. Distribución por grupos (según la clasificación del LAGID) de los 60 casos de inmunodeficiencia primaria diagnosticados: deficiencias predominantes de anticuerpos, síndromes de inmunodeficiencia asociados a defectos de los fagocitos, deficiencias combinadas, deficiencias celulares y de anticuerpos asociados a defectos mayores, deficiencias puras de los fagocitos, y deficiencias del complemento.

ligada al cromosoma X (seis casos) y la inmunodeficiencia común variable (cinco pacientes). Sólo dos pacientes presentaban una deficiencia selectiva de IgA.

En el grupo de las deficiencias celulares se diagnosticó una inmunodeficiencia severa combinada en seis pacientes, y la deficiencia celular con inmunoglobulinas normales aportó tres casos.

El hallazgo más notable fue el diagnóstico de nueve casos de síndrome de Hiper-IgE con infecciones recurren-

tes, una inmunodeficiencia bastante infrecuente (26). Los otros diagnósticos específicos de inmunodeficiencia primaria se encuentran en la Tabla 1.

Distribución de las IDP por sexo

Se observó un predominio (1,72 : n=1) de los pacientes de sexo masculino (38 casos; 63,33%) sobre el sexo femenino (22; 36,66%) en los casos confirmados de IDP; esta tendencia fue un poco mayor en los pacientes menores de 10 años (2,5 : 1).

Edad al ingreso de los pacientes con IDP

La mayoría de los casos (n=50; 83,33%) fueron diagnosticados antes de los 10 años de vida; el grupo etéreo más numeroso correspondía a los individuos entre uno y diez años de vida con 39 casos (65%). 86,66% de los pacientes con IDP se diagnosticaron antes de los 20 años de vida.

Antecedentes infecciosos de los pacientes con IDP

El 28% de los pacientes con IDP tenían antecedentes de neumonía al ingreso; también eran frecuentes el eczema crónico (17%), la otitis media supurada (16%) y la candidiasis mucocutánea (9%).

Luego del diagnóstico y durante el período de seguimiento en el programa, el espectro de las enfermedades infecciosas ha cambiado ligeramente, siendo más frecuente la candidiasis mucocutánea (n=9,6%), seguida por la otitis media aguda (n=7,8%), el síndrome gripal (n=7,02%), las neumonías (n=5,4%) y la enfermedad diarreica aguda (n=4,6%).

Las dificultades locales para la determinación de la etiología de las infecciones ha impedido definir adecuadamente el origen de estas enfermedades en un importante porcentaje de los episodios, por lo que no consideramos adecuados los informes referentes a los gérmenes predominantes por cada tipo de IDP. En los casos en que se ha podido analizar, los resultados son bastante similares a los reportados por la literatura especializada (3,6).

Tabla 1. Clasificación fenotípica de las 60 inmunodeficiencias primarias caracterizadas por el programa, de acuerdo con la clasificación propuesta por el LAGID (4).

| Grupos de inmunodeficiencias primarias | No. de pacientes |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 1. Deficiencias combinadas (10) | |
| Inmunodeficiencia severa combinada | 6 |
| Inmunodeficiencia celular con Igs normales | 3 |
| Enanismo con extremidades cortas | 1 |
| 2. Deficiencias Predominantes de anticuerpos (28) | |
| Hipogamaglobulinemia transitoria de la infancia | 10 |
| Agamaglobulinemia congénita | 6 |
| Inmunodeficiencia común variable | 5 |
| Deficiencias de anticuerpos con inmunoglobulinas normales | 2 |
| Déficit selectivo de IgA | 2 |
| Inmunodeficiencia común variable con timoma | 1 |
| Síndrome de Hiper IgM | 1 |
| Deficiencia de IgG2 | 1 |
| 3. Deficiencias celulares y de anticuerpos asociadas a defectos mayores (8) | |
| Síndrome de Wiskott Aldrich | 4 |
| Ataxia telangiectasia | 4 |
| Candidiasis mucocutánea crónica | 2 |
| 4. Síndromes de inmunodeficiencia asociados a defectos de los fagocitos (10) | |
| Síndrome de Hiper-IgE con infecciones recurrentes | 9 |
| Síndrome de Chediak Higashi | 1 |
| 5. Defectos primarios de las células fagocíticas (3) | |
| Enfermedad de Kostmann | 1 |
| Enfermedad granulomatosa crónica | 2 |
| 6. Deficiencias del complemento (1) | |
| Edema angioneurótico | |

Antecedentes familiares en los casos de IDP

Se encontraron antecedentes familiares de IDP en seis de los casos diagnosticados, todos en hermanos. Las enfermedades con este comportamiento fueron la enfermedad granulomatosa crónica, el síndrome de Wiskott Aldrich, la agamaglobulinemia ligada a X, la ataxia telangiectasia y la inmunodeficiencia severa combinada autosómica recesiva.

Índice de letalidad

Al momento de elaborar este informe, 13 de los casos confirmados habían fallecido por complicaciones infecciosas relacionadas con la enfermedad (letalidad del 21,66%). La inmunodeficiencia severa combinada y la agamaglobulinemia congénita produjeron cinco y tres muertes respectivamente; las otras enfermedades letales fueron los síndromes de Wiskott-Aldrich, Chediak-Higashi, y la enfermedad granulomatosa crónica.

Control y manejo de los pacientes con IDP

Desde el momento del diagnóstico y hasta la fecha, los pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia son controlados permanentemente, en forma ambulatoria, por el Grupo de Inmunodeficiencias Primarias. Los criterios para definir las pautas de tratamiento se ajustan a los diseñados por el programa, de acuerdo con las guías suministradas por diferentes reportes especializados (23, 27, 28).

Debido a la carencia del recurso en el medio, en ningún caso se ha practicado trasplante de médula ósea. En un paciente con síndrome de Wiskott-Aldrich, la presencia de una trombocitopenia severa motivó la realización de esplenectomía, que asociada a la terapia mensual con gamaglobulina humana venosa ha permitido lograr un excelente control de sus cuadros hemorrágicos por estabilización de las plaquetas en cifras normales, además de una disminución notable en los episodios infecciosos.

En la actualidad, 15 pacientes reciben gamaglobulina venosa a una dosis de 400 mg/kg mensual; la mayoría corresponden a individuos con deficiencias cuantitativas severas de anticuerpos, pero también se suministran en otras inmunodeficiencias como la ataxia telangiectasia, el síndrome de Wiskott-Aldrich y el síndrome de Hiper-IgE (en un paciente a quien se le comprobó deficiencia en la producción de anticuerpos específicos contra antígenos de tipo polisacárido y presenta una neumopatía crónica severa) (23). En una paciente con inmunodeficiencia común variable, que carecía de seguridad social, se realizó terapia de reemplazo con plasma venoso a dosis de 20 ml/kg mensual, y como era de esperarse el control de las infecciones recurrentes no fue el más adecuado al compararse a los individuos con igual diagnóstico que recibían gamaglobulina humana venosa.

En tres pacientes que presentaban infecciones cutáneas por papilomavirus humano, con verrugas diseminadas y refractarias al manejo convencional, se ha suministrado interferon alfa recombinante con muy buena respuesta; dos pacientes presentaban inmunodeficiencias celulares con

inmunoglobulinas séricas normales, mientras un paciente padecía de síndrome de Wiskott-Aldrich.

En 16 pacientes con IDP se prescribió terapia antibiótica permanente; la mayoría corresponden a pacientes con síndrome de Hiper-IgE, en quienes se recomienda el uso profiláctico de medicamentos efectivos para el control del *Staphylococcus aureus* como una medida necesaria para el control de la infección recurrente (29).

Discusión

El desarrollo del programa detección y manejo del síndrome de infección recurrente es un acercamiento piloto que intenta mostrar la importancia de esta entidad por la morbimortalidad de los individuos con alteraciones en los mecanismos de defensa contra los agentes infecciosos y por los gastos que genera su atención a las instituciones de salud. Adicionalmente, la creación de un programa de vigilancia epidemiológica para el síndrome de infección recurrente es un hecho absolutamente novedoso dentro de los sistemas de atención en salud actualmente vigentes. En el campo de las inmunodeficiencias primarias no han sido muchos los intentos de crear sistemas de remisión, diagnóstico y atención para los pacientes afectados; se conocen las experiencias de países como Japón (8), Suecia (30), Inglaterra (9), España (31, 32), Suiza (7, 33), Italia (34), Australia (35) y Brasil (36). Recientemente, el LAGID publicó su registro y casuística de las inmunodeficiencias primarias en Latinoamérica (21, 25). Así, se quiere resaltar por medio de este trabajo la posibilidad que existe en nuestro medio de contar con instituciones especializadas que actúen como centros de referencia regional y nacional para el diagnóstico y control de enfermedades complejas y/o poco frecuentes.

El desarrollo de este proyecto ha permitido crear y mantener una estrategia para la remisión oportuna de los pacientes con SIRA, desde los diferentes niveles de atención en salud y hacia el Laboratorio de Inmunología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia; se han logrado unificar, por medio de protocolos sistematizados, las conductas para establecer el diagnóstico y el tratamiento apropiado de los pacientes con SIR e inmunodeficiencias primarias.

En los pacientes remitidos con SIRA se ha realizado una completa evaluación clínica y de laboratorio, que contempla el estudio de los diferentes componentes de la respuesta inmune con el fin de determinar la existencia de algún defecto inmunológico de base. Esto ha permitido realizar en nuestro laboratorio la estandarización de nuevas tecnologías que permiten realizar diagnósticos más específicos para ofrecer terapias más adecuadas en los pacientes con SIRA de causa inmunológica.

Del total de los pacientes inicialmente remitidos al programa, y luego de la evaluación clínica inicial, se determinó que 38% no presentaban un SIRA; este alto porcentaje de imprecisión diagnóstica puede introducir un primer sesgo para el análisis de los resultados, dado que una mala

clasificación origina remisiones innecesarias, pero puede también indicar el desconocimiento parcial del personal de salud acerca de los criterios de selección del paciente con SIRA, el poco tiempo de funcionamiento del programa de vigilancia y la celeridad de las remisiones ante las primeras infecciones normales de la infancia.

Debe llamar la atención que de los 266 pacientes con SIRA evaluados, 128 individuos presentaron una causa no inmunológica predisponente; esto era de esperar debido a la relativa rareza de las inmunodeficiencias, pero sin embargo refleja el estudio institucional inadecuado de los pacientes con infección recurrente, pues no se realizan todos los esfuerzos necesarios para lograr un pronto diagnóstico específico que permita un manejo más racional y prevenga las secuelas. No obstante, con el conocimiento paulatino del programa por el personal de atención en salud se ha logrado gradualmente establecer un diagnóstico concreto en forma más precoz en aquellos pacientes que durante largo tiempo presentan infección recurrente grave sin manejo definitivo, permitiendo un tratamiento racional acorde con la enfermedad de base.

Dentro del SIRA de causa no inmune se destacan las enfermedades alérgicas; esto refleja en parte la alta prevalencia global de estas entidades, pero también puede indicar la escasa capacitación que recibe el personal de salud en nuestro medio para la atención de estas enfermedades y la inexistencia de programas oficiales para su control y estudio, reforzados por el no reconocimiento de la alergia y la inmunología dentro de los planes básicos de atención en salud de nuestro país.

El número de pacientes con SIRA de causa inmunológica ($n=88$, 33,58%) muestra que estas deficiencias no son extremadamente raras y con protocolos para su detección pueden ser oportunamente descubiertas y manejadas para beneficio general. En las inmunodeficiencias secundarias, está de acuerdo con lo esperado haber encontrado un predominio de la infección por VIH y la desnutrición; sin embargo, queremos resaltar la necesidad de evaluar el estado de inmunocompetencia de los pacientes con otras enfermedades que afectan el normal funcionamiento del sistema inmune, como las alteraciones cromosómicas y trastornos metabólicos mayores que presenten infección recurrente, pues a pesar de su importante incidencia no tuvimos un número grande de remisiones con estos diagnósticos.

El hecho anterior representa otro de los sesgos que se pueden encontrar en esta investigación; por pertenecer al Grupo de Inmunodeficiencias Primarias, la mayoría de las remisiones al programa venían dirigidas más a descartar este tipo de inmunodeficiencias que a evaluar la inmunocompetencia en pacientes con infección recurrente y otras enfermedades de base como la diabetes o el síndrome de Down (5). En la realidad, la frecuencia de infección recurrente por las inmunodeficiencias secundarias es más alta, pero muchas de ellas son diagnosticadas durante las hospitalizaciones y desde entonces se someten a una terapia

específica y a seguimiento que no contempla el estudio de la inmunocompetencia.

Con relación a lo observado para las inmunodeficiencias primarias, en nuestro medio, y acorde con lo relatado en los reportes clásicos del área (37), estas enfermedades afectan más a los hombres que a las mujeres, siendo este predominio más notable en la infancia. Esto se ha considerado que obedece a la presencia de alteraciones recesivas en proteínas claves de la respuesta inmune cuyos genes se ubican en el cromosoma X, facilitando su expresión predominante en los varones.

En cuanto a la distribución etiológica de las IDP, las deficiencias predominantes de anticuerpos fueron las más frecuentes (46%), lo que está también de acuerdo con lo relatado en la literatura especializada (37); sin embargo, las alteraciones en la función de las células fagocíticas se encuentran en un alto porcentaje ($16.66 + 5 = 21,66\%$) comparado con lo establecido (18%) en otros reportes (37), en especial el síndrome de Hiper-IgE con 9 casos; esta rara enfermedad ha sido recientemente redefinida como una alteración multisistémica de la cual sólo alrededor de 200 casos han sido informados en el mundo (26). Lo anterior puede estar indicando alguna susceptibilidad racial o regional, aunque se han informado pacientes provenientes de diferentes regiones del mundo (38, 39); por esto, es necesario realizar estudios genéticos moleculares que permitan esclarecer el defecto de base y su herencia, con el fin de poder explicar la alta prevalencia de esta enfermedad en nuestro medio. Las inmunodeficiencias celulares (mixtas y puras) y las deficiencias del complemento se encontraron en un porcentaje acorde con lo esperado según los reportes anteriores (37).

Sólo se lograron caracterizar dos casos de deficiencia selectiva de IgA; si bien ésta ha sido la inmunodeficiencia primaria más frecuentemente informada (40) con una prevalencia entre 1:300 y 1:700, su caracterización se ha realizado fundamentalmente en comunidades normales y bancos de sangre, pues la mayoría de los individuos son asintomáticos. En nuestro caso, los dos pacientes diagnosticados eran sintomáticos (presentaban un SIRA), por lo que este hallazgo no riñe con lo esperado para un programa que analiza sólo sujetos con manifestaciones clínicas.

Los antecedentes infecciosos de los diferentes cuadros de inmunodeficiencia identificados está acorde con lo previamente descrito (3); sin embargo, deseamos destacar que en la gran mayoría de los pacientes los cuadros infecciosos carecían de un diagnóstico etiológico, revelando las limitaciones que tiene la práctica médica en la región. El tratamiento permanente con antibióticos que se realiza en algunos casos pudo facilitar el predominio de la infección mucocutánea por *Candida albicans* en las consultas de control; no obstante, estas afecciones son muy comunes en ciertas inmunodeficiencias, como el síndrome de Hiper-IgE, aun antes de iniciar el tratamiento.

Entre los órganos más frecuentemente afectados, es importante destacar el aparato respiratorio superior e inferior,

oídos, aparato intestinal, la piel y los tejidos blandos. Este dato es un índice importante de alarma para el personal de atención en salud, que debe estimular (ante la presencia de un paciente con infección recurrente severa o atípica) la elaboración de una cuidadosa historia clínica, un examen físico meticulado y la elaboración de un plan de investigación en el laboratorio. A través de un juicioso análisis de los antecedentes patológicos, microorganismos infectantes, secuelas, y otras características de la infección recurrente anormal, se puede asegurar que en forma eficaz se detectarán los pacientes con diversas inmunodeficiencias.

Contar con un programa de estas características ha permitido hacer el diagnóstico temprano en algunos casos, antes de que los pacientes desarrollen secuelas graves que afecten su calidad de vida. El hecho de que un 83% de los pacientes hayan sido diagnosticados antes de los 20 años de vida sugiere que en algunos casos la letalidad de la entidad no es tan alta y con un manejo adecuado se podría mejorar notablemente el pronóstico, la supervivencia y la calidad de ésta para la gran mayoría de los afectados. No obstante, lo anterior exige la conciencia de los organismos responsables de administrar la salud pública, pues la relación costo-beneficio del manejo de estos pacientes es muy clara si se tienen en cuenta las numerosas y costosas hospitalizaciones y consultas, los exámenes diagnósticos, la pérdida laboral y escolar, y la rehabilitación de las secuelas.

Para la gravedad de estos trastornos, consideramos que la mortalidad ha sido baja, en directa relación con la terapia preventiva o de sustitución y la evaluación permanente de los pacientes. Se espera que en los próximos años la ingeniería genética y la terapia recombinante nos den la posibilidad de realizar un manejo etiológico más racional, eficaz y curativo.

La gran mayoría de los casos confirmados de inmunodeficiencias primarias se controlan permanentemente por medio de una consulta ambulatoria, con manejo médico integral que contempla desde actividades de educación y prevención, hasta inmunoterapia y tratamientos antiinfecciosos.

Conceptuamos que con este programa se ha consolidado un excelente campo de investigación básica y clínica, que tiene importantes aplicaciones sociales e individuales por la magnitud de las enfermedades que puede detectar y manejar; por su efecto sobre la economía de la familia y sus allegados, además del costo emocional para el paciente y los parientes; y finalmente, el cuantioso esfuerzo económico que representa el manejo hospitalario de las infecciones y las complicaciones a las unidades de salud de todo nivel. Por todo lo anterior, amerita que se continúe un programa de intervención sobre las infecciones recurrentes anormales y las inmunodeficiencias.

Summary

Recurrent infections are an important cause of disease, disability and death, and can be the manifestation of an

abnormal susceptibility to infectious pathogens as that observed in both primary and secondary deficiencies of immune response.

Objective: To characterize the recurrent infection syndrome in the metropolitan area of the "Valle de Aburrá"; to detect all the primary immunodeficiencies producing an abnormal recurrent infection.

Design: A program of epidemiological surveillance to recurrent infections was designed which define the selection criteria for those patients with suspicion of an immunodeficiency; furthermore, clinical and laboratory protocols were established to study the cases, as well as the mechanism to refer them to the place of evaluation.

Participants: Health Care Units from the metropolitan area of the "Valle de Aburrá", state of Antioquia, Colombia.

Interventions: The most important knowledge about recurrent infection syndrome and its causes was supplied to the people responsible of health care. Referred patients were evaluated by clinical and laboratory methods to establish the underlying cause.

Results: Between August 1994 and December 1999, 422 patients were evaluated which were referred from different regional Health Care centers; 266 (62%) had an abnormal recurrent infection syndrome. 60 specific new cases of primary immunodeficiencies and 28 secondary immunodeficiencies were diagnosed. Predominant antibody deficiencies were the most frequent (46.66%), followed by cellular immune deficiencies (30%) and alterations in phagocyte cells function (21.66%).

Conclusions: The development of this program allowed to characterize at the local level the recurrent infection syndrome and to do the early detection of those patients with primary immunodeficiencies, which will be very important to do an adequate treatment and decrease both the consequences and the number of infections/hospitalizations per year.

Key words: *Recurrent infection syndrome, abnormal recurrent infection syndrome, epidemiologic surveillance.*

Agradecimientos

Este trabajo fue realizado gracias al apoyo de la Dirección Seccional de Salud de Antioquia y del Comité para el Desarrollo de la Investigación (CODI) de la Universidad de Antioquia.

Referencias

1. Murray C, López A. Quantifying the burden of disability: data, methods and results. Harvard Center for Population and Development Studies, Health Transition Working Paper 1993.
2. García de OD, Patiño PJ, Salgado H, et al. Evaluación del paciente con inmunodeficiencia. Síndrome de infección recurrente patológica. *Medicina y Laboratorio* 1997;7:545-575.
3. Holland MS, Gallin JI. Evaluation of the patient with suspected immunodeficiency. In: Mandell, Douglas, Bennett, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone, 1995:149-158.
4. Latinoamerican Group of Primary Immunodeficiency Diseases (LAGID). Clasificación fenotípica de las inmunodeficiencias primarias. *Boletín LAGID* 1997;1:11-13.
5. Sandberg ET, Kline MW, Shearer WT. The secondary immunodeficiencies.

- In: Stiehm RE, ed. Immunologic Disorders in Infants and Children. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996:553-601.
6. **Paul ME, Shearer WT.** Approach to the evaluation of the immunodeficient patient. In: Rich RR, Fleisher TA, Schwartz BD, eds. Clinical Immunology. Principles and Practice. St. Louis: Mosby, 1996:609-620.
 7. **Ryser O, Morell A, Hitzing WH.** Primary immunodeficiencies in Switzerland: First report of the National Registry in Adults and Children. *J Clin Immunol* 1988;**8**:479-485.
 8. **Hayakawa H, Iwata T, Yata J, Kobayashi N.** Primary Immunodeficiency Syndrome in Japan I: Overview of a Nationwide Survey of Primary Immunodeficiency Syndrome. *J Clin Immunol* 1981 ;**n31**-39.
 9. **Roberton DM, Shelton MJ, Hosking CS.** Incidence of Primary Immunodeficiency disorders in childhood (abstract). Fifth International Congress of Immunology 1983.
 10. **Geppert LJ.** Composition of pediatric practice at a permanent army base in the antibiotic era. *Pediatrics* 1958;**22**:336.
 11. **McCorkle LP, Hodges RG, Badger RG.** A study of illness in a group of Cleveland families: relation of tonsillectomy to incidence of common respiratory diseases in children. *N Engl J Med* 1955;**252**:1066.
 12. **World Health Organization.** The management of acute respiratory infections in children: practical guidelines for outpatient care. Understanding the problem. Geneva, 1995.
 13. **Kermp AS, Shelton JM.** Recurrent respiratory illness in young child. *Aust Fam Phys* 1992;**21**:1122-1124.
 14. **Chen P, Chang M, Hsu S.** Gastroesophageal reflux in children with recurrent bronchopulmonary infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991 ;**13**:16-22.
 15. **Canto RG, Robinson GR, Reynolds HY.** Defense mechanisms of the respiratory tract. In: Chmel B, Friedman E, eds. Pulmonary infections and immunity. New York: Plenum Press, 1994:1-27.
 16. **Chen CH, Lai CL, Tsai TT.** Foreign body aspiration into the lower airway in Chinese adults. *Chest* 1997;**112**:129-133.
 17. **Gerbaka B, Azar J, Rassi B.** Foreign bodies of the respiratory tract in children. A retrospective study of 100 cases. *J Med Liban* 1997;**45**:10-18.
 18. **Becker S, Koch C, Philipp A.** Allergic origin of recurrent middle ear effusion and adenoids in young children. *HNO* 1991;**39**:182-184.
 19. **Bouere RC.** Fibrosis quística. In: Iseelbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. Principios de Medicina Interna. New York: Interamericana - McGraw Hill, 1994:1373-1376. (vol II).
 20. **Garvey G.** Endovascular and prosthetic implant infections. In: Grieco MH, ed. Infections in the abnormal host. *Yorke Medical Books* 1980:693-745.
 21. **Zelazko M, Carneiro-Sampaio M, Cornejo M, et al.** Primary Immunodeficiency Diseases in Latin America: First Report from Eighth Countries Participating in the LAGID. *J Clin Immunol* 1998;**18**:161-166.
 22. **Carneiro-Sampaio MMS, Grumach AS, Manissadjian A.** Laboratory screening for the diagnosis of children with primary immunodeficiencies. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1991;**1**:195-200.
 23. **Polmar SH, Sorensen RU.** Immunoglobulin replacement therapy in primary immunodeficiency diseases. In: Rich RR, Fleisher TA, Schwartz BD, eds. Clinical Immunology: Principles and Practice. St. Louis: Mosby, 1996:1865-1873.
 24. **WHO Scientific Group.** Report of WHO scientific group: Primary immunodeficiency diseases. *Clin Exp Immunol* 1995;**99**:1-24.
 25. Latinoamerican Group of Primary Immunodeficiencies LAGID. Registro de Inmunodeficiencias Primarias. *Boletín LAGID* 1997;**1**:9-10.
 26. **Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, Greenberg F, Hill SC, Malech HL, et al.** Hyper-IgE syndrome with recurrent infections- An autosomal dominant disorder. *N Engl J Med* 1999;**340**:692-702.
 27. **Stiehm ER.** Conventional therapy of primary immunodeficiency diseases. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, eds. Primary immunodeficiency diseases. A molecular Approach. Oxford: Oxford University Press, 1999:448-458.
 28. **Geha RS, Rosen FS.** Intravenous immunoglobulin therapy. In: Austen FK, Burakoff SJ, Rosen FS, Strom TB, eds. Therapeutic Immunology. Cambridge: Blackwell Science, 1996:280-295.
 29. **Buckley RH.** Disorders of the IgE system. In: RE S, ed. Immunologic disorders in infants and children. 4a ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996:409-422.
 30. **Fasth A.** Primary Immunodeficiency disorders in Sweden: cases among children 1974-1979. *J Clin Immunol* 1982;**2**:86-92.
 31. **Español T, García R, García SJA.** Inmunodeficiencias Primarias en Cataluña. *Inmunología* 1985;**4**:50-52.
 32. **Matamoros N, Mila J, Español T, Raga S, Fontan G.** Primary Immunodeficiency Syndrome in Spain: First report of the National Registry in children and adults. *J Clin Immunol* 1997;**17**:333-339.
 33. **Affentranger P, Morell A, Spath P, Seger R.** Registry of Primary Immunodeficiencies in Switzerland. *Immunodeficiency* 1993;**4**:193-195.
 34. **Luzi G, Pesce AM, Rinaldi S.** Primary Immunodeficiencies in Italy. Data revised from the Italian register of immunodeficiencies - IRID (1977-88). *Immunol Clin* 1989;**VIII**:45-54.
 35. **Baumgart KW, Britton WJ, Kemp A, French M, Roberton D.** The spectrum of primary immunodeficiency disorders in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 1997;**100**:415-423.
 36. **Grumach AS, Duarte AJ, Bellinati-Pires R, Pastorino AC, Jacob CM, Diago CL, et al.** Brazilian Report on Primary Immunodeficiencies in children: 166 cases studied over a follow-up time of 15 years. *J Clin Immunol* 1997;**17**:340-345.
 37. **Conley ME, Stiehm ER.** Immunodeficiency Disorders: General Considerations. In: Stiehm ER, ed. Immunologic Disorders in Infants and Children. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996:201-252.
 38. **Geha RS, Leung DYM.** Hyper immunoglobulin E syndrome. *Immunodeficiency Reviews* 1989;**1**:155-??.
 39. **Buckley RH.** IgE Disorders. In: Rich R, ed. Clinical Immunology. Principles and Practice. Mosby, Year Book, Inc., 1996; **1**: 694-706.
 40. **Cunningham-Rundles C.** Disorders of the IgA system. In: Stiehm ER, ed. Immunologic Disorders in Infants and Children. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996:423-442.