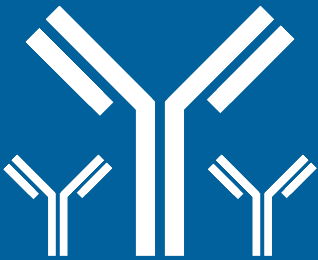

PACK DE IMPLEMENTACIÓN

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

PRINCIPIOS ESENCIALES PARA **EL CUIDADO**



INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS (IDPs)



230 TIPOS DIFERENTES



70% DE INFRADIAGNÓSTICO



IGUALDAD DE ACCESO A SERVICIOS SANITARIOS



PRINCIPIOS ESENCIALES PARA EL CUIDADO





PRINCIPIO 1
El papel de los centros especializados





PRINCIPIO 2
La importancia de los registros



PRINCIPIO 3
La necesidad de colaboración en la investigación multinacional



PRINCIPIO 4
El papel de los grupos de pacientes



PRINCIPIO 5
Opciones de gestión y tratamiento de las IDPs

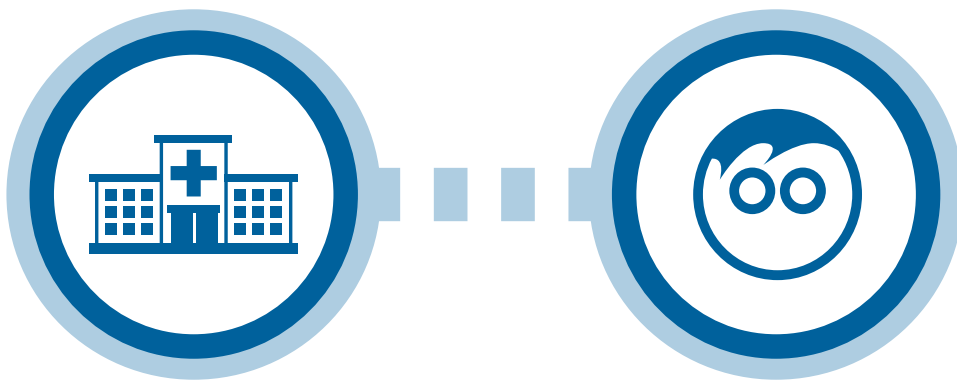


PRINCIPIO 6
Gestión del diagnóstico y cuidado de las IDPs en todos los países



EL PAPEL DE LOS CENTROS ESPECIALIZADOS

Muchos países tienen centros o redes de centros nacionales especializados en el diagnóstico y manejo de las IDPs con un enfoque centrado en el paciente.



UN DIAGNÓSTICO TEMPRANO Y UN BUEN ACCESO A SERVICIOS SANITARIOS REDUCEN LOS COSTES SANITARIOS NACIONALES.



DIAGNÓSTICO Y CUIDADO

Se estima que un 70% de los pacientes con IDPs no están diagnosticados. Un diagnóstico temprano de una IDP resulta en un gasto sanitario menor, ayuda a prevenir secuelas y permite una derivación del paciente hacia el tratamiento.

Los centros especializados proporcionan unas instalaciones de diagnóstico y acceso a terapias, servicios multidisciplinarios con experiencia permitiendo unos mejores resultados clínicos en el paciente.

Existen tecnologías fiables para el cribado neonatal y han comenzado a ser utilizadas para las inmunodeficiencias combinadas severas como la IDCG. El cribado neonatal salva vidas y permite la administración de terapias curativas antes de que infecciones severas comprometan el sistema inmune.

UNA RED CENTRADA EN EL PACIENTE

Los niños y adultos deberían ser gestionados regionalmente de acuerdo con recomendaciones de cuidado más amplias (nacionales o internacionales).

Las redes de profesionales médicos deberían ser implementadas y desarrolladas por los profesionales sanitarios y compañías de seguros.

Estas redes resultan útiles a los médicos de diferentes especialidades médicas con una experiencia profesional en IDPs limitada.

La transición de la clínica de niño a la de adultos es un momento importante en la vida del paciente. Es esencial que se apoye a los pacientes y a los padres en ese momento para asegurarse de la adherencia al tratamiento y prevenir futuras complicaciones.



LA IMPORTANCIA DE LOS **REGISTROS**

Las inmunodeficiencias primarias están reconocidas como enfermedades raras, sólo unos pocos casos por IDP se documentan en cada país anualmente. Los registros nacionales y regionales ayudan a asegurar una suficiencia en el suministro de tratamiento, investigación médica y políticas gubernamentales.



REGISTROS COMPATIBLES: facilitan la investigación internacional, conducen a tratamientos mejorados, ayudan a crear políticas mejor informadas.



REGISTROS NACIONALES

Actualmente, más de 20 países usan registros nacionales. Son herramientas muy útiles para indicadores epidemiológicos – prevalencia (porción de la población afectada) e incidencia (número de nuevos casos por año). Estos datos son esenciales para el desarrollo de políticas sanitarias, la gestión del suministro de cuidados y la investigación médica.

Países sin un registro de IDPs muestran una prevalencia aparentemente baja de estas enfermedades. La falta de datos daña seriamente el acceso a cuidados.

REGISTROS INTERNACIONALES

Al ser las IDPs son enfermedades raras, la cooperación internacional es necesaria para su estudio.

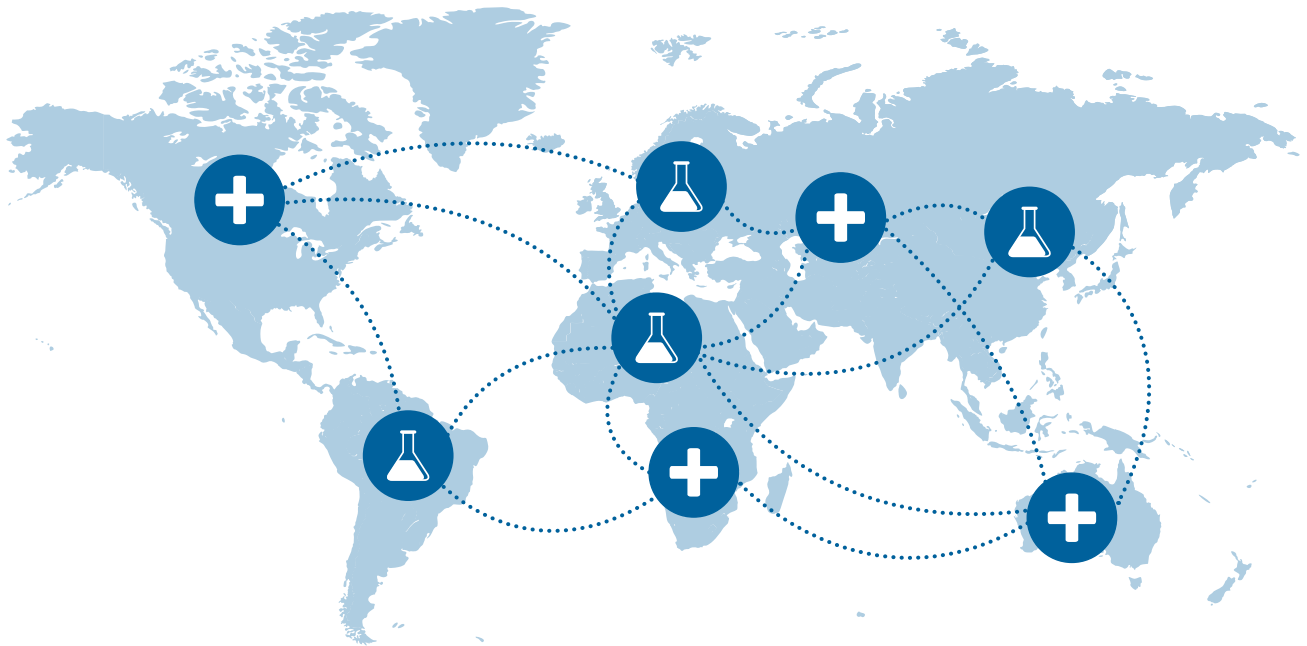
Redes de investigación de especialistas en IDPs en África, Europa, América Latina y en los Estados Unidos han creado registros internacionales que permiten compartir conocimiento y avanzar en el estudio de las IDPs.

Estas redes son herramientas de concienciación muy poderosas para los países y regiones en las que no hay todavía un registro en marcha.



LA NECESIDAD DE COLABORACIONES INTERNACIONALES EN LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Las inmunodeficiencias primarias son enfermedades raras y se necesita de la cooperación internacional para garantizar datos suficientes para la investigación clínica.



INVESTIGACIÓN CLÍNICA

La cooperación entre los profesionales médicos es esencial para el desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas.

Al ser las IDPs enfermedades raras, la cooperación nacional e internacional resultan cruciales para la colección de un número de pacientes suficiente para la investigación clínica.

COOPERACIÓN INTERNACIONAL

Las redes internacionales médicas deberían ser promovidas y apoyadas con fondos y medios esenciales para su desarrollo.

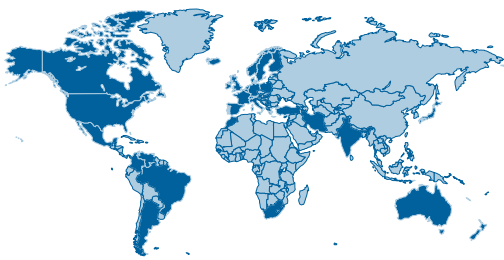
Involucrar a pacientes informados en estudios clínicos de nuevas terapias y nuevos métodos de diagnóstico genético es esencial para la mejora del cuidado dispensado en el mundo.



EL PAPEL DE LOS GRUPOS DE PACIENTES

Las organizaciones de pacientes con IDPs juegan un papel significativo en los sistemas de salud. Las organizaciones de pacientes aportan perspectivas únicas y personales sobre el impacto del diagnóstico y tratamiento a la comunidad de las IDPs.

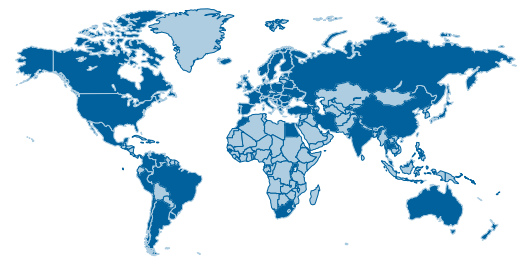
2010



Organizaciones nacionales de pacientes con IDPs miembros de IPOPI



2015



Organizaciones nacionales de pacientes con IDPs miembros de IPOPI

RESPONSABLES DE LA TOMA DE DECISIONES

Pacientes representados en:

- La Organización Mundial de la Salud;
- La Agencia Europea del Medicamento;
- Juntas nacionales de apoyo a los ministerios de sanidad y gobiernos.

PROFESIONALES MÉDICOS

Los pacientes están cada vez más involucrados en:

- La colección de datos clínicos;
- Gestión de los registros;
- Apoyo a los pacientes y familias y a los profesionales médicos

Los pacientes se han convertido en verdaderos expertos en sus enfermedades y tratamientos pertinentes.

Los pacientes aportan una perspectiva única y personal sobre el impacto del diagnóstico y el tratamiento.

Al involucrar a pacientes en el desarrollo de los medicamentos, las organizaciones de pacientes mejoran la adherencia a los tratamientos.



Una organización nacional de pacientes con IDPs eficiente:

- Es la voz y representa los intereses de los pacientes;
- Aporta consejo, educación y apoyo a los pacientes y sus familias;
- Garantiza que la comunidad de las IDPs es informada y puesta al día sobre las decisiones médicas, científicas, políticas y regulatorias más recientes y sobre el suministro y seguridad de las terapias.

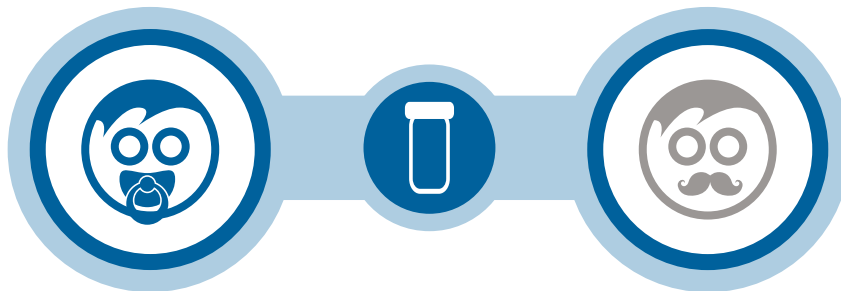
INDUSTRIA FARMACÉUTICA

SOCIEDAD



OPCIONES DE MANEJO Y TRATAMIENTOS DE LAS IDPS

Las opciones de tratamiento de las IDPs dependen de la gravedad de las enfermedades. Una terapia de reemplazo de Ig es necesaria para aquellos pacientes que no producen anticuerpos. Para las IDPs más graves, se debería desarrollar el acceso a trasplantes de células madre hematopoyéticas y terapias génicas.



LA TERAPIA DE REEMPLAZO CON IGS ES PARA TODA LA VIDA Y SALVA A LA MAYORÍA DE PACIENTES

TERAPIAS DE REEMPLAZO

La terapia de reemplazo con inmunoglobulinas (Ig) es esencial para el tratamiento de la mayoría de pacientes con IDPs. Salva vidas y para la mayoría de pacientes es para toda la vida. Hay una variedad de terapias de Ig a nivel mundial que pueden ser administradas en casa o en el hospital. La mayoría de pacientes las reciben, por vía intravenosa o subcutánea, sin ningún efecto secundario.

No hay una Ig o vía de administración adecuada para todos los pacientes con IDPs. Es esencial proporcionar un tratamiento óptimo de manera individualizada. La salud del paciente y sus preferencias deben ser consideradas en la elección del tratamiento.

Las Igs son las únicas terapias que salvan a la mayoría de pacientes y dependen únicamente de las donaciones de plasma y sangre. Las Igs están en la Lista de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud. Es importante que todos los países consideren las IDPs como una indicación prioritaria para las Igs.

EL TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA Y LA TERAPIA GÉNICA

El trasplante de células madre hematopoyéticas (provenientes de la sangre o de la médula ósea) y la terapia génica son las únicas curas para las IDPs más graves- como la IDCG (Inmunodeficiencia Combinada Grave)-, mortales en la infancia. Los niños con IDPs más graves deberían tener acceso a terapia independientemente de dónde vivan. El acceso al diagnóstico temprano es esencial para administrar el tratamiento antes de que los órganos del paciente se vean afectados por infecciones graves.

VACUNAS

El objetivo de la inmunización es provocar una respuesta del sistema inmune a una bacteria o virus específico. Las vacunas se producen usando microorganismos muertos (inactivados) o alterados (atenuados) que se parecen a bacterias o virus normales, pero sin causar la enfermedad. La mayoría de los pacientes con IDPs no deberían recibir vacunas atenuadas puesto que podrían desarrollar infecciones. Las vacunas inactivadas son seguras para la mayoría de pacientes, pero inefectivas cuando no hay respuesta inmune o es limitada. Los familiares de pacientes deberían ser vacunados normalmente para evitar infectar a los pacientes.

EMERGENCIAS

Cada paciente debería tener un plan individual de tratamiento (tarjeta sanitaria de emergencia incluida) detallando la gestión de emergencias comunes a su IDP y un plan individual de cuidados sanitarios.



OPCIONES DE GESTIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS IDPS

El diagnóstico de las IDPs puede ser muy difícil en países en vías de desarrollo, especialmente si hay una alta prevalencia de enfermedades infecciosas.

Aumentar la concientización de los indicios clínicos y la selección de las pruebas adecuadas facilita el diagnóstico y la búsqueda de tratamiento.



ACCESO AL DIAGNÓSTICO

En países con escasos recursos, el diagnóstico de las IDPs puede ser un desafío. La comprensión de las presentaciones clínicas y el uso de una pequeña serie de pruebas básicas permite el diagnóstico para la gran mayoría de las IDPs más comunes. La concientización para reconocer y gestionar las IDPs mediante la educación y entrenamiento de los médicos y de los grupos de presión es una prioridad.

En los países en vías de desarrollo hay pocos centros y pocos inmunólogos, por ello es importante que se establezca una red, a través de Internet, para debatir los casos clínicos y apoyar a los médicos que viven lejos de los centros especializados. Las relaciones internacionales con los centros especializados en el extranjero son también muy útiles.



ACCESO AL TRATAMIENTO

Se debe intentar proporcionar el mejor nivel de cuidados incluso en aquellos casos en los que toda la gama de tratamientos no esté todavía disponible. Se debe promover el conocimiento de las IDPs y desarrollar la infraestructura para el diagnóstico y cuidados. Las inmunoglobulinas son Medicamentos Esenciales para la OMS y deberían estar disponibles para los pacientes con IDPs en todos los países en vías de desarrollo. Se debe fomentar el conocimiento sobre el tratamiento y prevención de enfermedades infecciosas mediante medidas higiénicas, apoyo nutricional, vacunas y antibióticos.

Para las IDPs más severas, el tratamiento estándar es un trasplante de células madre hematopoyéticas en los países más desarrollados. Se debe promover la cooperación internacional y el desarrollo de infraestructuras nacionales para garantizar este tipo de tratamiento en todos los países.

PRINCIPIOS ESENCIALES PARA EL CUIDADO DE LAS IDPS – GUÍA DE IMPLEMENTACIÓN PARA LAS ORGANIZACIONES NACIONALES

Índice	
I. Introducción a la Guía de Implementación	2
II. Priorización de los Principios	2
a) Cómo describir las IDPs a los políticos	2
b) Ideas principales contenidas en cada Principio	3
III. Uso de los Principios en tu país	6
a) Introducción	6
b) ¿Qué son datos de apoyo?	8
c) Ejemplos de datos de apoyo	9
IV. Volver atractiva la información impresa – creación de infografías	11
a) Introducción a las infografías	11
b) Cuando usar infografías	12
c) ¿Qué es necesario para crear una infografía?	16
ANEXO I – Ejemplos de informes de situación	17
ANEXO II – Recursos de utilidad	19
ANEXO III – Referencias	21

I. Introducción a la Guía de Implementación

Los “*Principios esenciales para el cuidado de las Inmunodeficiencias Primarias (IDPs)*” perfilan los elementos y políticas clave para la provisión de un marco ideal para el diagnóstico y cuidado para las inmunodeficiencias primarias (IDPs). La publicación es una guía para quienes toman decisiones políticas y para los profesionales de la salud de todo el mundo sobre los diferentes aspectos de las IDPs.

Los *Principios esenciales para el cuidado de las IDPs* abarcan los siguientes ámbitos: el papel que cumplen los centros especializados, la importancia de los registros, la necesidad de colaboración en la investigación multinacional, las opciones de manejo y tratamiento para las IDPs y la gestión del diagnóstico y cuidado de las IDPs en todo el mundo.

La publicación ha sido elaborada por 28 expertos médicos de 5 continentes. Por ello, no detalla las necesidades de cada país ya que son los grupos nacionales de pacientes con IDPs en colaboración con los expertos médicos quienes deben establecer las prioridades y necesidades específicas de cada país.

Con el objetivo de apoyar la adaptación a las distintas realidades nacionales, la Organización Internacional de Pacientes con Inmunodeficiencias Primarias (IPOPI, por sus siglas en inglés) ha desarrollado esta guía de implementación. El pack facilitará el uso de los *Principios esenciales para el cuidado de las IDPs* para los miembros de IPOPI y guiarles así en el mejor uso del documento para conseguir resultados adaptados a las necesidades de su comunidad en sus respectivos países.

II. Priorización de los Principios

a) Cómo describir las IDPs a los políticos

Una de las etapas principales de la concientización para un mejor acceso al diagnóstico y cuidado es perfilar las IDPs como una prioridad de salud pública y aportar a los que toman las decisiones políticas y otros interesados una definición y perspectiva apropiadas de las prioridades.

1. Datos bases sobre Inmunodeficiencias Primarias (IDPs)

a. ¿Qué son las Inmunodeficiencias Primarias (IDPs)

- Las Inmunodeficiencias Primarias (IDPs) son un grupo creciente de unas 230 enfermedades causadas cuando algunos de los componentes inmunes (principalmente células y proteínas) son defectuosos.
- Las IDPs son reconocidas como enfermedades poco frecuentes pero tomadas en su conjunto, representan a un número sustancial de pacientes.
- Cuando son diagnosticadas a tiempo, estas enfermedades son tratables y algunas formas severas son curables; pero si no son tratadas, resultan crónicas, severas o fatales.
- Pacientes con una IDP se ven profundamente impactados por esta enfermedad si no es reconocida, se diagnostica mal o se deja sin tratamiento.

b. ¿Por qué las IDPs no son reconocidas a menudo?

- Las infecciones son parte normal de nuestra vida, pero cuando una infección ocurre y se resuelve o incluso cuando las infecciones son frecuentes o severas, no todos los médicos sospechan de una IDP, por lo que la concientización debe incrementarse.
- Frecuentemente, las IDPs son sólo diagnosticadas cuando complicaciones crónicas se desarrollan (bronquiectasias, malabsorción, etc.) y el tratamiento para prevenir complicaciones es iniciado demasiado tarde.
- A nivel mundial, una gran mayoría de pacientes con IDPs siguen sin ser diagnosticados y no tienen acceso a un tratamiento apropiado. Incluso en países con un interés consolidado en las IDPs, en torno a un 70% de los pacientes con IDPs está sin diagnosticar debido a la falta de concientización o de infraestructuras de diagnóstico.
- Algunos sistemas de salud asignan recursos específicos para las IDPs, incluyendo recursos para la educación de la comunidad médica.

c. ¿Por qué es importante el reconocimiento de las IDPs por los proveedores de servicios médicos?

- El diagnóstico de las IDPs tiene un impacto directo en la calidad de vida de los pacientes, en su pronóstico y supervivencia, así como en sus familias y la sociedad en general.
- Un diagnóstico temprano es esencial; un retraso en el diagnóstico no sólo tiene consecuencias devastadoras para el paciente, sino que también es un desperdicio de los recursos sanitarios. Un diagnóstico temprano de la IDP resulta en menores costos de salud.
- El tratamiento de las IDPs es seguro y efectivo.

b) Ideas principales contenidas en cada Principio

Los elementos esenciales necesarios para conseguir un marco ideal para el diagnóstico y cuidado de las IDPs se pueden resumir a continuación.

1. PRINCIPIO 1: El papel de los centros especializados

- Varios países tienen centros nacionales especializados o una red de dichos centros para proporcionar instalaciones de diagnóstico y manejo de las varias IDPs.
- Los centros inmunológicos especializados proporcionan unas instalaciones de diagnóstico y acceso a terapias, servicios multidisciplinarios con experiencia y formación de personal para unos mejores resultados clínicos a nivel mundial.
- Existen tecnologías fiables para el cribado neonatal y han comenzado a ser utilizadas para las inmunodeficiencias combinadas severas.
- Una transición planificada de los cuidados a los pacientes con IDPs (de la infancia a la clínica de adultos) es una buena inversión para el futuro del paciente pero que generalmente se pasa por alto. Dicha transición planeada es esencial

y un medio costo efectivo para asegurarse de una adherencia adecuada al tratamiento y evitar así daños futuros.

- Las redes profesionales establecidas deberían ser reconocidas, formalizadas y adoptadas por los proveedores nacionales de servicios de salud, sean gobiernos o compañías aseguradoras. Estas redes también son usadas para responder a las preguntas de médicos individuales con una experiencia limitada en IDPs.
- Los programas de formación para trabajadores de la salud aumentan el reconocimiento y gestión de los pacientes con IDPs.

2. PRINCIPIO 2: La importancia de los registros

- Los registros nacionales establecidos en más de 20 países son herramientas muy útiles para obtener indicadores epidemiológicos, posibilitando el desarrollo de planes para la asignación de terapias y asegurando el apoyo al desarrollo de nuevos tratamientos.
- En países sin redes nacionales de investigación clínica, las IDPs tienen una prevalencia baja debido a las altas tasas de infra-diagnóstico.
- Los registros nacionales e internacionales proporcionan datos de los amplios números de pacientes con enfermedades poco frecuentes. Estos registros incluyen el registro pan-europeo ESID, y registros continentales en América Latina (LASID) y norte América (USIDNET) y otros en desarrollo como en África (ASID), Asia (SEAPID y APSID) y Oriente Medio.

3. PRINCIPIO 3: Necesidad de colaboración internacional para la investigación científica.

- Las redes nacionales e internacionales son esenciales para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y de diagnóstico, así como para el registro de los datos del paciente.
- Las redes internacionales favorecen el reclutamiento de pacientes para estudios clínicos sobre nuevas terapias y la identificación de nuevos genes asociados a ciertas enfermedades, elementos esenciales para la obtención de un diagnóstico temprano.

4. PRINCIPIO 4: El papel de los grupos de pacientes

- Las organizaciones de pacientes son grupos de interés cada vez más relevantes en los procesos de toma de decisiones políticas y sanitarias.
- Las organizaciones de pacientes nacionales efectivas proporcionan consejo, formación y apoyo a los pacientes, a sus familias y a los proveedores de servicios médicos.
- Los grupos de pacientes son muy activos en la recogida de datos clínicos y participando en la gestión de los registros, lo que ayuda a guiar las decisiones relacionadas con su salud.

5. PRINCIPIO 5: Manejo y opciones de tratamientos de las IDPs.

- Es necesario un aumento en la concientización de la sociedad, los profesionales de la salud y los gobiernos para que los pacientes puedan tener acceso a mejor

información, cuidado médico y decisión sobre los tipos de tratamiento.

- Hay un tratamiento disponible para la mayoría de IDPs, dependiendo del tipo fallo inmune.
- La terapia de remplazo con inmunoglobulinas (Ig) es absolutamente necesaria para el tratamiento de la mayoría de los pacientes con IDPs – algunas veces de manera transitoria hasta que un trasplante de médula ósea se realice, aunque para la mayoría de pacientes la terapia con Ig es para toda la vida.
- No hay una alternativa terapéutica para la mayoría de IDPs, por lo que la terapia de Ig debería ser priorizada para los pacientes con IDPs. Estas terapias se basan en productos derivados del plasma humano y no pueden ser desarrolladas por tecnología recombinante, puesto que toda la gama de anticuerpos es necesaria.
- Las terapias de Ig están incluidas en la Lista de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Es altamente deseable que todos los países tengan una amplia gama de productos de Igs puesto que no son medicamentos genéricos.
- Es necesaria una completa y adecuada implementación de la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS tanto para los adultos como para niños.
- El trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) (de la sangre periférica, del cordón umbilical o de la médula ósea) es la terapia óptima para las inmunodeficiencias severas presentes en la infancia o niñez y sin la cual los pacientes mueren en los primeros años de vida.
- El TCMH es factible y es la única terapia curativa para la mayoría de los pacientes con IDCG, con unos resultados clínicos buenos si la enfermedad es diagnosticada pronto. La supervivencia es mayor del 92% en infantes diagnosticados con IDCG en el momento del nacimiento y tratados con un TCMH.
- La terapia génica está disponible para los niños afectados por unas enfermedades muy específicas y graves (defectos en un único gen) para quienes el TCMH no está disponible. Esta terapia se encuentra en desarrollo en varios centros de expertos.
- La terapia enzimática o los factores de crecimiento están disponibles para unas enfermedades seleccionadas, este tipo de terapias huérfanas requieren un desarrollo mayor.
- La terapia inmunológica es una parte importante del tratamiento para algunas IDPs, pero la inmunosupresión en el contexto de las inmunodeficiencias es un desafío clínico.
- Hay bebés y niños que sobreviven a IDPs graves con o sin TCMH, por lo que los servicios de transición de la adolescencia a la edad adulta resultan cruciales.
- Los pacientes con IDPs pueden necesitar medicina de emergencia por lo que cada paciente debería tener un plan de tratamiento individualizado (incluyendo la tarjeta de salud de emergencia), detallando la gestión de las emergencias comunes a su tipo de inmunodeficiencia, así como un plan de cuidados individualizado.

6. PRINCIPIO 6: Gestión de diagnóstico y tratamiento de IDPs en todos los países

- El TCMH o la terapia génica para las IDPs requieren de gestión especialista y sólo deberían ser dispensados en instalaciones especializadas; los mejores resultados se obtienen en pacientes derivados de manera temprana antes de que las infecciones se desarrollen.
- El tratamiento de las infecciones en los pacientes inmunodeficientes es algo complejo, a menudo mediante uno o más agentes antimicrobianos de amplio espectro y por periodos de tiempo prolongados.
- La terapia inicial de reemplazo con Igs se empieza bajo la supervisión en un centro médico con personal especializado, aunque una vez los pacientes reciben formación, las infusiones auto-administradas en casa han demostrado ser seguras, costo-eficientes y suponen una menor interrupción del trabajo, la escuela o la vida familiar.

7. Conclusión

- Hacemos un llamamiento a las autoridades de salud internacionales y nacionales para que se unan a nosotros y tomen medidas firmes y decisivas para asegurar que las personas con IDPs sean diagnosticadas tan pronto como sea posible y tengan un acceso a tratamientos seguros, accesibles y eficientes que permitan salvar vidas, así como a tratamientos óptimos en todo el mundo.
- Nos adherimos a estos principios anteriormente mencionados, como elementos para la provisión de cuidados para pacientes con IDPs, que deberían estar disponibles y ser implementados en cada país. Estos incluyen centros especializados, registros de IDPs, acceso a servicios de diagnóstico y tratamiento, necesidad para un acceso continuado a todos los tratamientos incluidas las terapias con Igs y el TCMH, y consideraciones importantes para los países en desarrollo.

III. Uso de los Principios en su país

a) Introducción

La situación de los pacientes que viven con una IDP varía enormemente de un país a otro. Las prioridades de estos pacientes serán por tanto distintas, dependiendo de dónde vivan. Este paquete de implementación invita a las organizaciones nacionales de pacientes a reflexionar cuidadosamente en sus estrategias nacionales/regionales y, en base a esto, usar los principios expuestos en "*Principios esenciales para el cuidado de las inmunodeficiencias primarias (IDPs)*" para optimizar el acceso a un diagnóstico temprano y al cuidado en su región.

- Ejemplo: Priorización de los Principios dependiendo de la experiencia de la organización de pacientes en cuestión.

Una organización de pacientes recién creada en un país de renta media tendrá unas prioridades muy diferentes a una organización de pacientes con IDPs ya establecida.

- La recién creada organización de pacientes puede decidir que su primera prioridad es incrementar el conocimiento entre los profesionales de la salud y el acceso al tratamiento y cuidado. En este caso, el grupo de pacientes podría centrarse para sus primeras comunicaciones en los especialistas de la salud y así asegurarse de que éstos conocen cuales son las opciones para el manejo y cuidado de las IDPs (Principios 4 y 5).
- La organización de pacientes con IDPs ya establecida puede decidir ayudar y apoyar la consolidación de un registro nacional de IDPs y colaborar con los expertos nacionales en la promoción del cribado neonatal para las inmunodeficiencias combinadas severas (IDCG) (centrándose en los Principios 1 y 2).

- Ejemplo: mejorar los niveles de tratamiento y cuidado para los pacientes con IDPs.

En algunos países, los pacientes con diferentes IDPs no tienen problemas de acceso a las terapias que necesitan para su IDP particular. Sin embargo, en otros países, el acceso al nivel correcto de la terapia de reemplazo con inmunoglobulinas puede ser un gran desafío. Los objetivos de cada organización de pacientes variarán por ello, dependiendo de la situación específica en el país.

- Algunas organizaciones de pacientes pueden querer centrarse en colaborar con los profesionales de la salud para establecer buenos servicios de transición de la niñez a los servicios para adolescentes y de ahí, a los servicios de adultos.
- En países donde el acceso a las cantidades de inmunoglobulinas adecuadas y prescritas supone ya un desafío, puede que las organizaciones de pacientes prefieran centrarse en este aspecto específico y asegurarse de que los pacientes tienen acceso a la terapia prescrita en términos de cantidad y de frecuencia.
- Otras organizaciones de pacientes puede que prefieran desarrollar relaciones y redes internacionales para asegurar que aquellos pacientes que necesiten un trasplante de células madre hematopoyéticas puedan recibirlo en otros países.

- Ejemplo: estructurar una campaña de incidencia política para promover el cribado neonatal de la IDCG.

La IDCG es un grupo de enfermedades mortales debido a infecciones sistémicas severas que se desarrollan en el primer año de vida. Los programas de cribado neonatal han sido reconocidos como elementos esenciales en el diagnóstico y tratamiento tempranos. En países con programas establecidos de cribado

neonatal, las organizaciones de pacientes pueden considerar el desarrollo de campañas para la inclusión de la IDCG en el listado de enfermedades cribadas en el momento del nacimiento.

- Para desarrollar dichas campañas, las organizaciones de pacientes podrían considerar si los métodos de cribado utilizados para otras enfermedades podrían ser usados para la IDCG (por ejemplo, la espectrometría de masas en tándem) o si se necesitaría su introducción en el país (Principio 1).
- Una segunda etapa a considerar en las campañas de incidencia política sería el análisis de si el país tiene la capacidad de tratar a los recién nacidos con IDCG mediante TCMH o terapia génica (Principio 5). Si no existen instalaciones de TCMH, debería determinarse si se pueden establecer relaciones con países que dispongan de esta técnica y si dicho tratamiento podría realizarse por expertos en esta materia (Principio 3).
- Una vez que los aspectos médicos y técnicos han sido considerados, la organización de pacientes debería analizar el contexto político para desarrollar la mejor táctica. Si el país no dispone de un programa de cribado neonatal, se debería de lanzar una campaña diferente que la de un país con un programa ya consolidado. Para tener una mejor comprensión de la situación, podría considerarse la posibilidad de ponerse en contacto con la sociedad nacional de cribado neonatal si esta existe, o con expertos pediátricos para entender mejor la existencia de colaboraciones con otros países.

b) ¿Qué son datos de apoyo?

Cuando presentamos información a aquellos que toman decisiones o a representantes de grupos de interés, necesitamos ejemplos básicos que ilustren los argumentos dados. Esto se debe a que el interlocutor no sabe, a menudo, mucho sobre las IDPs, los pacientes con IDPs o las organizaciones de pacientes con IDPs.

- Ejemplo: un representante de pacientes está en una reunión con un funcionario del ministerio de salud y busca asegurarse que los pacientes con IDPs en su país tienen acceso a todas las inmunoglobulinas autorizadas en el país. En este sentido, no es lo mismo decir:
 - El Ministerio debe asegurarse de que los pacientes con IDPs en nuestro país tienen acceso a la gama más variada de inmunoglobulinas.
 - En nuestro país, hay autorizadas 7 inmunoglobulinas diferentes. En mi hospital, el número de tratamientos disponibles se reduce de 5 a 2 por razón de medidas de contención del gasto. Mi cuerpo no tolera estos dos productos tan bien como aquél que solía recibir y por ello sufro de efectos secundarios que van desde migrañas a náuseas y necesito quedarme en casa al día siguiente a recibir la infusión.

Aportar ejemplos para apoyar un mensaje es muy bien recibido por quienes toman decisiones políticas, las autoridades sanitarias o las compañías de seguros. Demuestra que los argumentos están basados en ideas concretas y también ayuda al interlocutor a entender la situación en el país.

Ejemplos personales o basados en la vida diaria son apreciados, pero necesitan ser fáciles de entender y basados en hechos que pueden ser contrastados posteriormente por el interlocutor.

Para elaborar estos datos de apoyo, puede ser ayudado por su médico, especialista, enfermera o miembros de su organización de pacientes con IDPs. La idea es juntar el mayor número de datos posible para describir la situación de los pacientes con IDPs y sus familias en su vida diaria.

c) Ejemplos de datos de apoyo

Las IDPs siguen sin estar reconocidas y no son diagnosticadas adecuadamente en muchos países:

- En nuestro país, tenemos muchos pacientes que han sido diagnosticados correctamente tras X años.
- En nuestro país, tenemos el caso de un/una paciente que sufrió, en X años, un número Y de [neumonías u otras infecciones potencialmente mortales].

Importancia de un diagnóstico temprano:

- Casos graves de IDPs, si no son diagnosticados, pueden llevar a órganos dañados que requerirá, con el tiempo, de un trasplante.
- Tome un ejemplo real de un paciente que haya sufrido numerosas hospitalizaciones y/o intervenciones antes de ser diagnosticado e intente poner un precio a dichas intervenciones. Por ejemplo, un paciente que padezca hipergammaglobulinemia y haya tenido 3 hospitalizaciones por causa de una neumonía recurrente, haya sido prescrito un tratamiento erróneo (por ejemplo: suplementos de hierro, inyecciones vitamínicas, etc.), haya estado X número de días de baja. Intente buscar datos oficiales sobre los costos de cada intervención que el paciente haya sufrido por culpa de un diagnóstico tardío o un mal diagnóstico para demostrar a su interlocutor (políticos, autoridades pagadoras, etc.) un dato real con el que se pueda identificar.
- Se ha demostrado que las terapias de reemplazo con de Ig son costo-efectivas en la prevención de hospitalizaciones y visitas a las urgencias, de visitas imprevistas a los médicos, de tratamientos antibióticos caros y de inasistencias al colegio o al trabajo¹.

Niveles de tratamiento óptimos con terapia de sustitución de Ig:

- De acuerdo con los protocolos internacionales, la dosis mensual de Ig de 300-600 mg/kg debería ser administrada por vía intravenosa cada 3 ó 4 semanas o

¹ Principles of Care, page 6.

lo que corresponda a la vía subcutánea una/dos veces por semana.

- ¿Se han producido en tu país medidas de contención del gasto que hayan llevado a una reducción de las dosis en tu tratamiento con Igs?

Acceso a una amplia gama de terapias de Igs:

- La Organización Mundial de la Salud considera como medicinas esenciales para el tratamiento de las inmunodeficiencias primarias las siguientes inmunoglobulinas:
 - Administración intramuscular: solución proteínica al 16%.
 - Administración intravenosa: solución proteínica al 5% o al 10%.
 - Administración subcutánea: solución proteínica al 15% o al 16%.
 → ¿Cuántas Igs están disponibles en su país para su tratamiento?
- En [SU PAÍS], hay X productos de Igs diferentes autorizados:
 - ¿Cuántos productos están disponibles para su tratamiento habitual?
 - ¿La administración / receta de estos productos ha sufrido cambios debido a medidas de recorte del gasto?
- Hoy en día, hay productos de Igs que pueden ser administrados por vía intravenosa y subcutánea, pudiendo ser esta última auto-administrada en casa – ¿es esto posible en [SU PAÍS]?

Reconocimiento de las IDPs como una indicación prioritaria para la terapia de Igs:

- ¿Se han producido cortes en el suministro de Igs en su país en los últimos años?
- Si es el caso, ¿se reconocen a las IDPs como una indicación prioritaria para recibir la terapia de Igs?

El lugar de administración las Igs debe estar adaptado a la terapia en sí y a las necesidades del paciente.

- La terapia de Ig puede ser recibida en un centro especializado, en el hospital local o en casa. ¿Se encuentran estas opciones disponibles en su país?

Trasplante de células madre hematopoyéticas:

- El trasplante de células madre hematopoyéticas (provenientes de la sangre o de la médula ósea) es la única cura para las IDPs más graves y que pueden resultar fatales. ¿Se encuentra este tipo de trasplante disponible en su país? Si no es así, ¿facilita su país (mediante el reembolso de los gastos del tratamiento, proporcionando información, etc.) que los pacientes con IDPs puedan viajar a otro país para recibir este tratamiento?

Medidas antimicrobianas adicionales:

- Para algunos tipos de IDPs, se pueden prescribir medidas antimicrobianas en base profiláctica contra las infecciones. ¿El sistema sanitario de su país incluye estos antimicrobianos dentro de los sistemas de reembolso?

Tratamientos inmunológicos y otros tratamientos:

- Algunos pacientes con IDPs con unas complicaciones específicas requieren de agentes anti-inflamatorios, agentes inmunodepresores o suplementos nutricionales. ¿Estos pacientes tienen acceso a estos tratamientos en su país?

Terapia génica:

- La terapia génica es una técnica altamente especializada que no se encuentra disponible en todos los países. Si no se encuentra disponible en su país, ¿las autoridades sanitarias permiten a los pacientes con necesidad de esta terapia viajar a otros países para recibirla?

Vacunas:

- ¿Considera que hay suficiente concienciación entre los facultativos sobre la importancia de no administrar vacunas vivas atenuadas a una mayoría de pacientes con IDPs?

Una concepción comprensiva y holística del paciente:

- En su país, ¿los pacientes con IDPs tienen acceso a expertos que gestionen su tratamiento y hagan un seguimiento de la gestión de su enfermedad de acuerdo con la situación personal de cada paciente?

Medicina de emergencia:

- ¿Los pacientes con IDPs en su país, especialmente aquellos con deficiencias complementarias, tienen acceso a la terapia de emergencia correcta? ¿Disponen de un plan de gestión para emergencias adaptado a su situación particular?

IV. Volver atractiva la información impresa – creación de infografías

Después de la ardua tarea de desarrollar un discurso conciso, a menudo tendemos a olvidar que la presentación de la información debe ser pensada tanto como la información misma. Cuanto más atractiva resulte la presentación, más atención se le prestará y el mensaje se grabará más en el receptor.

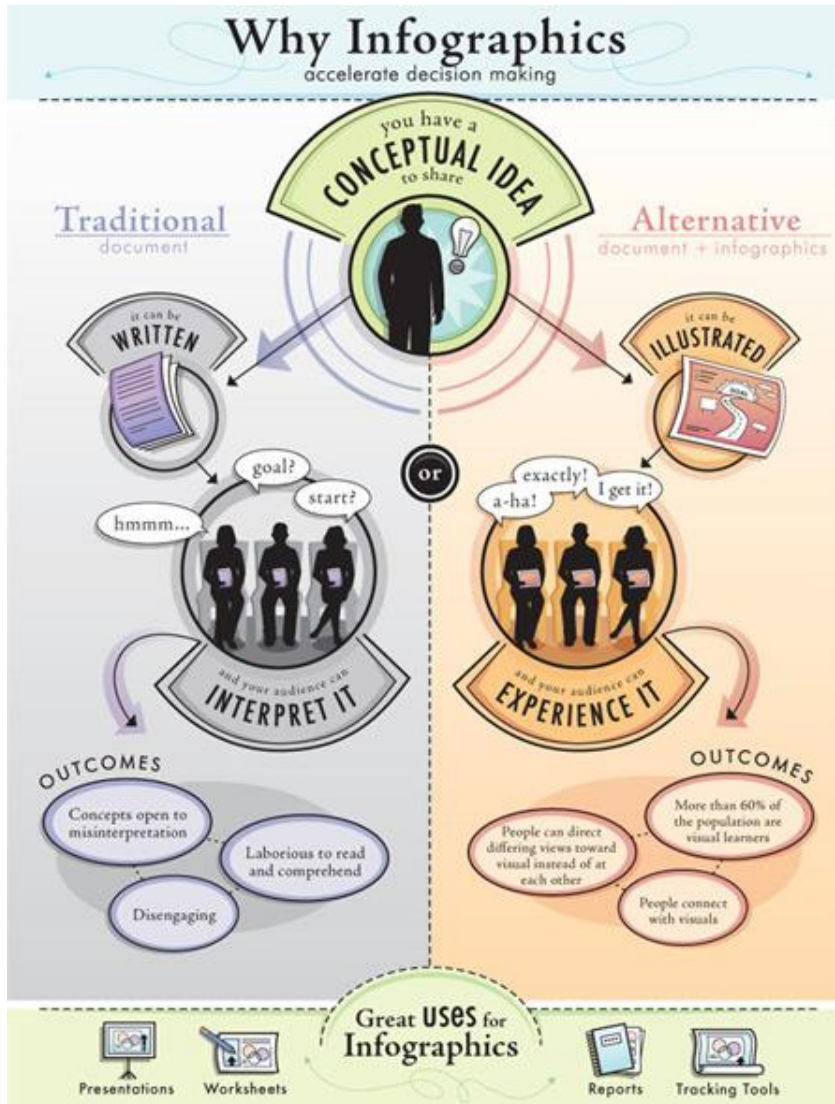
En los últimos años, las infografías se han vuelto muy populares para la representación de información compleja de manera simple y concisa. Esta sección busca explicar qué son las infografías, cómo usarlas y proporcionar ejemplos de cómo pueden ser utilizadas.

a) Introducción a las infografías

Una infografía es una compilación gráfica de información de manera simple, clara, precisa y comprensible.

Las infografías son muy útiles para comunicar información demasiado compleja y larga

para transmitirla de manera escrita. La infografía incluida a continuación lo explica de manera simple [en inglés].



Fuente: <http://www.designinfographics.com/> (consultada el 1 de septiembre de 2015)

Tal y como muestra la infografía mostrada más arriba, cuando se presenta la información de manera gráfica, el lector tiende a captar el mensaje más rápidamente y con menos esfuerzo.

b) ¿Cuándo usar infografías?

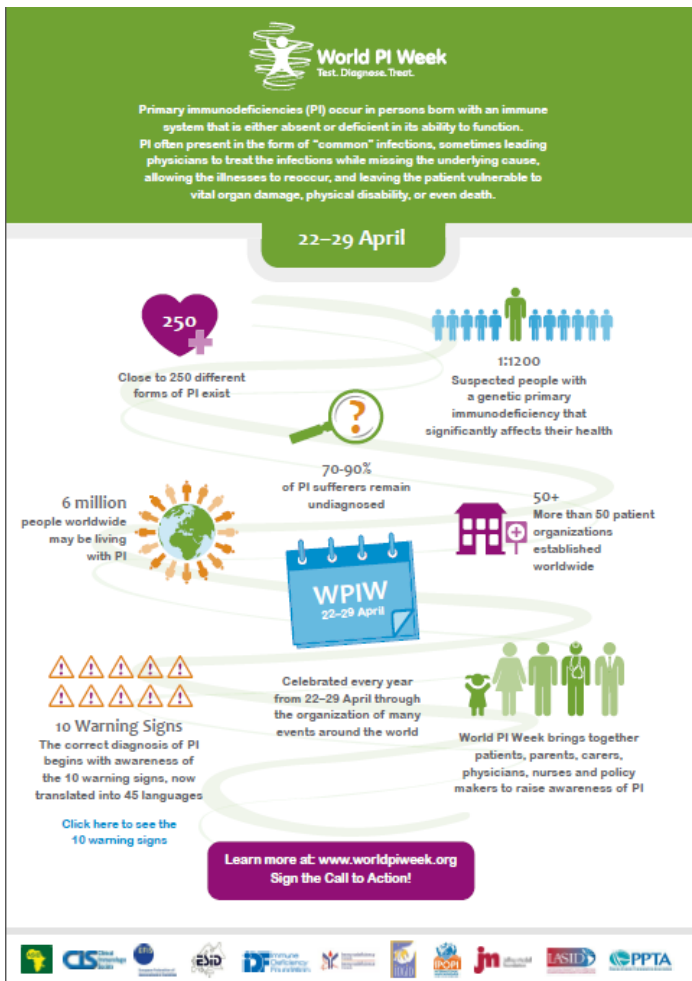
Las infografías son herramientas muy útiles que pueden ser usadas en muy variadas ocasiones por las organizaciones de pacientes para diseminar su mensaje de manera rápida y sencilla.

➤ **Introducción a las IDPs**

Las IDPs son enfermedades complejas que necesitan ser explicadas de manera adecuada para evitar malentendidos y confusiones con otro tipo de enfermedades (como el VIH o las enfermedades autoinmunes). Las infografías pueden ayudar a presentar la información de manera simple y clara. Las situaciones en las que se pueden usar infografías para describir las IDPs son:

- Para una audiencia amplia: en la página web / Facebook de la organización para presentar a una gran audiencia lo que son las IDPs.
- Para una audiencia media: como en una conferencia.
- Para una audiencia pequeña: en una reunión con un político, autoridad pagadora o un trabajador social.

Independientemente de la audiencia, el objetivo de la infografía es de asegurarse que el interlocutor /los interlocutores entiendan información compleja en un periodo corto de tiempo.



Esta infografía ha sido preparada dentro de la campaña de la Semana Mundial de Inmunodeficiencias Primarias 2015.

Fuente: Página web de la Semana Mundial de las IDPs. Disponible en: <http://www.worldpiweek.org/> (consultada el 1 de septiembre de 2015)

➤ **El tipo de apoyo que los pacientes con IDPs necesitan: efectos de la enfermedad y opciones terapéuticas**

Pacientes con IDPs requieren apoyo además del puramente médico. Cuando se desarrolla una campaña para un mayor apoyo destinada a políticos o autoridades presupuestarias, muchas organizaciones de pacientes se encuentran con una larga lista de necesidades que precisan de solución. El uso de una infografía puede simplificar largas explicaciones y ayudar a presentar la información de una manera simple, refinando el mensaje y ayudando al interlocutor a tener una visión más clara de todos los ámbitos involucrados.

Para ilustrar las posibilidades que aporta una infografía, hemos recurrido a otro campo: el cáncer. La organización Cancer Treatment Centres of America ha creado infografías muy directas e informativas sobre los diferentes tipos de cáncer.

El ejemplo que se incluye a mano derecha proporciona en una infografía la información más importante sobre el linfedema, una condición compleja que afecta a varios órganos y que requiere una aproximación holística – como las IDPs. En esta infografía se puede encontrar en la parte inferior del documento, información sobre la prevención y el tratamiento que los pacientes con linfedema necesitan, así como las opciones quirúrgicas.

Managing and treating LYMPHEDEMA



Lymphedema is a chronic condition that impacts a number of cancer patients, especially those who have lymph nodes removed or damaged as part of their treatment. While lymphedema can be painful, even debilitating in some cases, the condition can be managed, prevented and, in some cases, reversed.

WHAT IS LYMPHEDEMA

- ▶ Lymphedema is swelling that results from excess buildup of fluid under the skin, most often in the arms and/or legs.
- ▶ The swelling is most commonly caused by the removal of or damage to the lymph nodes, creating a blockage that prevents fluid from draining sufficiently.
- ▶ The greater the number of lymph nodes affected, the higher the risk for developing lymphedema.

The condition can be caused by:

- Cancer tumors or lesions that cause blockages of the lymph system
- Infection and/or injury to the lymphatic vessels
- Inflammation or scarring
- Surgery and/or radiation therapy to treat cancer
- Temporary loss of lymphatic function
- Recurrence or spread of a tumor to the lymph nodes
- Blood clot blocking a vein

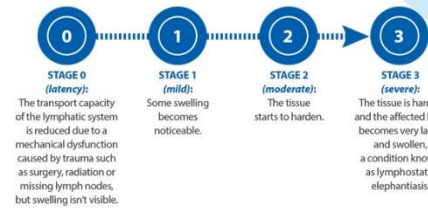
Who does lymphedema affect?

- ▶ The condition is most commonly associated with breast cancer patients, since the surgical removal of lymph nodes and the use of radiation therapy are common treatments to prevent breast cancer from spreading to nodes under the arm.
- ▶ But lymph nodes are also found in other parts of the body, such as the neck, abdomen and groin. That's why lymphedema affects both men and women and can result from treatment for other cancers, such as:

- Prostate cancer
- Gynecological cancers
- Lymphoma
- Melanoma
- Head and neck cancers

Stages of progression

Lymphedema occurs in four stages, the last three of which are active:



PREVENTION & TREATMENT

With early diagnosis and proper care and treatment, lymphedema may be prevented or controlled, and with surgical options available to some patients, possibly even reversed.



PREVENTING LYMPHEDEMA:

If a cancer patient is deemed at risk for lymphedema, a number of options may be recommended to keep the condition at bay, including:

- A sentinel lymph node biopsy prior to surgery to identify lymph nodes for removal, while helping to preserve remaining lymph nodes
- Gentle range-of-motion exercises, massage, skin care, light exercises and education techniques to stimulate the lymphatic system
- Compression bandages, pumps or garments (e.g. sleeves, stockings) to help prevent additional fluid from accumulating in the tissue



MANAGING LYMPHEDEMA:

Once signs of lymphedema appear, steps can be taken to manage the symptoms and prevent them from progressing. Options include:

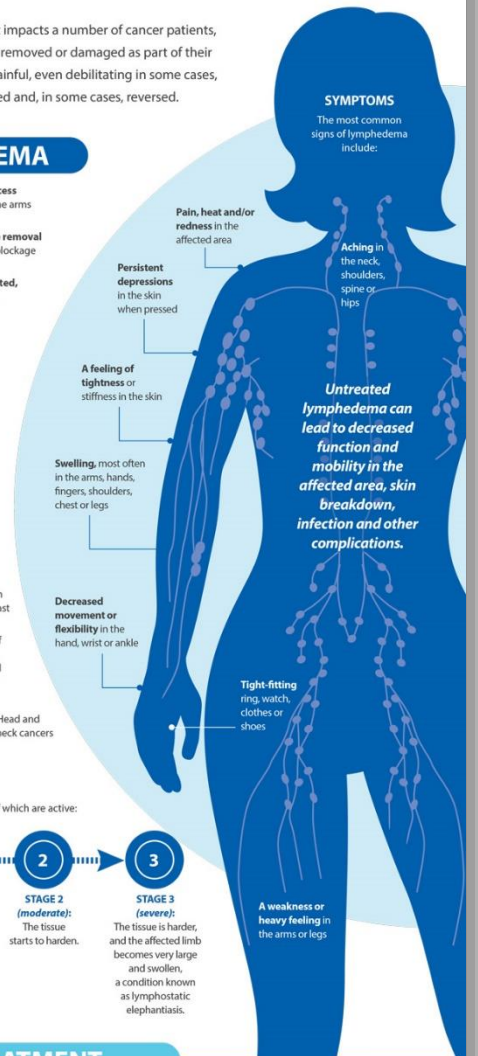
- Compression bandages, pumps or garments (e.g. sleeves, stockings) to help prevent additional fluid from accumulating in the tissue
- Lymph drainage therapy: This specialized massage technique is designed to activate the pumping action of your lymphatic system. The pumping action reduces and, in some cases, prevents fluid buildup.
- Le Duc manual lymph drainage: This option employs a combination of manual lymph drainage with multi-layer bandaging and a compression pump, to clear excess lymphatic fluids from the body by activating the pumping action of the lymphatic system.

SURGICAL OPTIONS:

After non-surgical therapeutic approaches have been exhausted, two state-of-the-art surgical options may also be available to treat lymphedema.

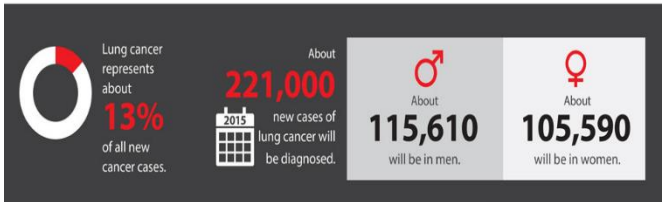


- Vascularized lymph node transfer surgery: This is an intricate microsurgical procedure used to treat patients with advanced lymphedema affecting the skin tissue in the arms or legs. Plastic surgeons transfer working lymph nodes from another part of the body, typically the upper groin or lower abdomen, to the damaged site. The existing blood vessels supplying the nodes are then divided and connected at the site the lymph nodes are needed. Reverse lymphatic mapping is used to reduce the chance of lymphedema occurring in the areas where lymph nodes were harvested.
- Lymphaticovenular bypass surgery: This is an intricate super-microsurgical procedure used to treat patients with mild to moderate lymphedema. The plastic surgeons perform the surgery by locating damaged lymphatic vessels directly beneath the skin in the affected area of the body. Then the surgeons redirect, or shunt, fluid from damaged lymphatic vessels to neighboring tiny veins called "venules," by connecting the working segments of the lymphatic vessels to the venules to allow excess fluid to drain into the bloodstream and reduce pressure in the affected area.



WHAT YOU SHOULD KNOW ABOUT LUNG CANCER

Lung cancer is the second most common non-skin cancer among American men and women, after prostate cancer in men and breast cancer in women. Smoking significantly increases a person's chance of developing the disease, but people who have never smoked may develop lung cancer, too. Early diagnosis and advances in treatment mean more people can expect to beat the disease.



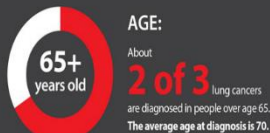
RISK FACTORS

SMOKING:

Smoking is the leading cause of lung cancer. It causes about **9 out of 10 cases** of lung cancer in men and about 8 out of 10 cases of lung cancer in women.

SECONDHAND SMOKE:

People who **inhale secondhand smoke** are **exposed** to the same cancer-causing agents as smokers.



EXPOSURE TO RADON GAS: Radon is a colorless, scentless radioactive gas found in some homes. **Radon exposure is a leading cause of lung cancer.**

EXPOSURE TO ASBESTOS OR OTHER POLLUTANTS: Carcinogenic chemicals in the workplace increase lung cancer risk, especially if you smoke.

DIETARY SUPPLEMENTS: Taking beta carotene supplements increases lung cancer risk, especially in smokers who smoke one or more packs a day.

Fuente: Cancer Treatment Centers of America. Disponible en: <http://www.cancercenter.com/~media/Images/Others/Misc/Lung-Cancer-infographic.jpg> (consultada el 2 de octubre de 2015)

Esta infografía ha sido partida en dos mitades para facilitar su lectura.

TREATMENT OPTIONS

Most lung cancers are treated with surgery, chemotherapy or radiation therapy, or a combination of the three. Targeted therapy is an important advancement because it treats the cancer by zeroing in on a specific gene mutation in tumor cells. A well-rounded treatment plan can include interventional pulmonology procedures for diagnosis, treatment and symptom relief.



Surgery

For lung surgery, or thoracotomy, a surgeon makes an incision in the side of the chest and spreads apart the ribs to be able to remove cancerous tissue. Common types of lung cancer surgery are:

- **Wedge resection and segmentectomy:** Removal of cancerous tissue from the lung. In cases where more tissue is removed, the thoracotomy procedure is called a segmentectomy.
- **Lobectomy:** Removal of an entire lobe from the lung. The right lung has three lobes and the left lung has two.
- **Pneumonectomy:** Removal of an entire lung.
- **Video-assisted thoracic surgery (VATS):** A minimally invasive technology used to perform a lobectomy or wedge resection without opening up the chest. The surgeon removes cancerous tissues using images from a camera and small surgical instruments inserted into the chest.



Chemotherapy

Lung cancer chemotherapy treatments are used in three primary ways:

- **Neoadjuvant or primary systemic lung cancer chemotherapy:** Used before surgery to destroy cancer cells.
- **Adjuvant chemotherapy:** Used after surgery or radiation therapy to target cancer cells that were not removed during lung cancer surgery. It helps prevent the cancer from spreading to other parts of the body.
- **Systemic chemotherapy:** The circulation of chemotherapy drugs through the bloodstream to cancer cells through the body. Mainly used to treat locally advanced or metastatic lung cancer.



Radiation therapy

There are two primary types of radiation therapy for lung cancer:

- **External beam radiation therapy (EBRT):** Delivers high doses of radiation to lung cancer cells from outside the body, using a variety of machine-based technologies.
 - **High dose rate (HDR) brachytherapy:** Delivers high doses of radiation from implants placed close to or inside the tumor(s) in the body.
- These advanced radiation therapy techniques can target the tumor while sparing healthy tissue. Advanced radiation therapy technologies include the CyberKnife® VSI™ Robotic Radiosurgery System, TomoTherapy™ and TrueBeam™.



Genomic testing

It examines a tumor at the genetic level to identify DNA alterations that are driving the growth of cancer. These findings help oncologists better understand what caused the tumor and tailor treatment options to the patient. Genomic testing is part of the standard care for patients with non-small cell lung cancer.



Targeted therapy

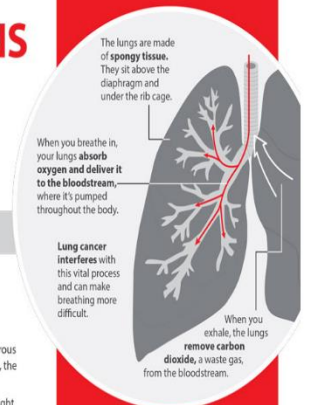
Attempts to prevent cancer cells from dividing or to destroy cancer cells directly. As an example, Iressa™ (gefitinib) and Tarceva™ (erlotinib) are two targeted drugs used for patients with non-small cell lung cancer whose tumor cells have a specific gene mutation. The goal of targeted therapy is to interfere with specific molecules involved in tumor growth. Targeted therapy is a type of chemotherapy, but targeted drugs do not affect all cells in the body as chemotherapy does. They are typically used for advanced lung cancers, either with chemotherapy or alone.



Interventional pulmonology

Used to diagnose lung cancer, treat tumors and relieve symptoms that limit breathing or cause pain. It addresses four primary areas:

- **Central airway obstruction:** Advanced techniques are used to locate and clear central airway obstructions.
- **Advanced airway diagnostics:** Imaging technology is used to identify the cause of symptoms such as wheezing, coughing and labored breathing.
- **Pleural effusion:** Minimally invasive techniques are used to remove excess fluid buildup and restore more comfortable breathing.
- **Treatment-related side effects:** Procedures are used to treat symptoms, and to distinguish between a side effect of treatment and the progression of the cancer.



UNDERSTANDING THE DISEASE

There are two main types of lung cancer: small cell lung cancer (SCLC) and non-small cell lung cancer (NSCLC). Both are classified according to cell size and type. Treatment options will differ based on the type of lung cancer.

SMALL CELL LUNG CANCER

Tends to be more aggressive and spread more rapidly than NSCLC. There are two stages of small cell lung cancer: limited and extensive.

The stage of small cell lung cancer will be determined during the testing and staging process.

NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Accounts for nearly **9 out of every 10** cases. There are three main types NSCLC:



- **Squamous cell:** It accounts for about 30 percent of all non-small cell lung cancers and is generally linked to smoking. It's found centrally in the lung.
- **Adenocarcinoma:** It's the most common form of lung cancer, accounting for 30-35 percent of all lung cancers and about half of all non-small cell lung cancers. It is found in the outer region of the lung.
- **Large-cell undifferentiated carcinoma:** It grows and spreads quickly, and usually accounts for 10-15 percent of all cases. It can be found anywhere in the lung.

Common lung cancer signs and symptoms:

- A persistent cough that doesn't go away or changes to a chronic "smokers' cough" with more coughing and pain
- Coughing up blood
- Shortness of breath, wheezing or noisy breathing
- Loss of appetite
- Fatigue
- Recurring infections, such as bronchitis or pneumonia

PREVENTION AND SCREENING GUIDELINES

PREVENTION

Be smoke-free: Don't smoke and avoid second-hand smoke. Damaged lung tissue gradually repairs itself after smokers quit.

Reduce radon exposure: Have your home tested and, if needed, treated.

Eat a healthy diet: Research suggests that a diet high in fruits and vegetables may help prevent lung cancer.

SCREENING

Low-dose CT scans are recommended for current and former smokers ages 55-74 and who have a smoking history of at least 30 pack-years. (One pack a day for 30 years, two packs a day for 15 years, etc.)

For more information, visit www.cancercenter.com/lung-cancer/

c) ¿Qué es necesario para crear una infografía?

➤ Selección del mensaje adecuado

El contenido de la infografía dependerá del mensaje final que se quiera expresar. Es imprescindible pensar primero en el mensaje, antes de desarrollar el contenido, para así tener una comunicación más centrada.

Ejemplo: ¿Está la infografía destinada a presentar lo que son las IDPs? ¿Trata de una campaña para tener acceso a tratamientos de manera regular?



➤ Selección de la información correcta

Una vez que el mensaje principal ha sido elegido, necesita ser apoyado. Para ello, la selección de ideas principales y la ilustración de la misma mediante datos de apoyo es esencial. Este proceso no es tan complicado como parece, puesto que las ideas estarán contenidas en el documento de los Principios esenciales para el cuidado de las IDPs y las organizaciones nacionales sólo tienen que pensar en ejemplos concretos derivados de su vida diaria para explicar las ideas.

➤ Atraer la atención del lector

Una vez seleccionados el mensaje principal y el contenido de la infografía, la siguiente etapa consiste en hacer la información más atractiva. Existen varias herramientas en internet que permiten crear infografías de manera gratuita.

ANEXO I – Ejemplos de informes de situación

IPOPI position statement on blood donation by MSM¹

The International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI) considers the issue of blood donation and men having sex with men (MSM), as a safety and risk management issue rather than a social or political debate. IPOPI strongly believes that blood donation safety is paramount for patients receiving blood and plasma derived medicinal products (PDMPs) and should be the first principle guiding blood donation legislation and policy.

IPOPI is the global organisation representing patients living with Primary Immunodeficiencies (PIDs), a large group of more than 250 chronic and rare diseases in which the immune system or parts of the immune system do not function correctly. A large majority of PID patients (around 70%) need to have access to immunoglobulin replacement therapy regularly on a prophylactic basis. Immunoglobulins are PDMPs that PID patients need throughout their entire life to be able to fight infections. Patients with PIDs, as well as other patients requiring PDMPs, need to be ensured that the products they receive have the highest standards of safety and that decisions on donor deferrals are based on science and accurate scientific data.

Deferrals for MSM were put in place in the 1980s by many national health agencies all over the world as a result of the HIV transmissions through blood transfusions in the 1970s. Since then, more deferrals have been established to ensure that blood and blood-products/PDMPs recipients receive safe products including deferral of people who have resided in the UK between 1980 and 1996 (to avoid possible risks of vCJD), UK residents, persons with haemophilia and their partners, people who have been sexually active in parts of the world where HIV and AIDS are widespread. These deferrals do not assess individually the persons pertaining to these groups, but are established on the basis of evidence-based criteria that are reviewed periodically.

We consider that the safety of blood and eliminating the risks for recipients to contract infectious diseases such as HIV, Hepatitis B or C through blood products, PDMPs and blood donations is paramount. Policy changes need to be supported by scientific data showing that a change would not present an increased risk for the safety of recipients. IPOPI strongly believes that national decisions around changes to any type of blood donor deferral policies should always be based on a risk assessment based on scientific evidence and should be devoid of political or social pressures.

IPOPI is willing to discuss and consider new approaches to donor screening and deferral policies if they can ensure that the safety of blood products and PDMPs will remain at the highest level for patients whose lives depend on these treatments.

¹ MSM: Men having sex with men

INTERNATIONAL PATIENT ORGANISATION FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES
 IPOPI is a charity registered in the UK. Registration No. 1096005
 Pitsea, Main Road, Downery, PL11 3LE, United Kingdom.
 Executive Office: Tel: (+351) 21 407 5720 Fax: (+351) 21 090 0272 e-mail: info@ipopi.org website: wwwipopi.org

Fuente: [Página web de IPOPI](#)



The global organisation working to improve the quality of life for people with primary immunodeficiencies.

8 May 2012

IPOPI POSITION STATEMENT

Access to Immunoglobulin Therapies for patients living with a Primary Immunodeficiency

This statement is intended to provide a summary of IPOPI's position with regards to the importance of ensuring access for patients living with a primary immunodeficiency (PID) to the best suited immunoglobulin (IG) replacement therapy, as selected and prescribed by their physician. IPOPI is concerned by recent developments in several countries that may restrict access to the best suited IG therapy for individual patients.

IG therapies are life saving therapies for PID patients with life-long, chronic conditions. They are listed for the treatment of primary immunodeficiencies on the World Health Organisation (WHO) list of essential medicines.

Immunoglobulins are biological therapies derived from human plasma. IG replacement therapy is the most important treatment for a majority of PIDs, as it helps to protect patients against a range of infections and to reduce autoimmune symptoms. IG replacement therapy is used to treat various PIDs, including but not limited to common variable immunodeficiency (CVID), X-linked agammaglobulinaemia (XLA), X-linked hyper-immunoglobulin M (Hyper-IGM) syndrome, Wiskott-Aldrich syndrome (WAS), severe combined immunodeficiency (SCID) and other combined immunodeficiencies. IG replacement therapy is a life-long, life-saving treatment which must be administered regularly. There is no alternative treatment to IG therapy for most immunodeficiencies.

IG therapies are not generic medicines. Each IG therapy is a unique biological medicinal product and as such IG therapies are not interchangeable. Unlike chemically-based pharmaceuticals, biological medicinal products are composed of an active ingredient derived from a biological source (human plasma in the case of IG therapies). The active ingredients are isolated using complex processes that will have an impact on the properties of the final product. It is well established that the differences in the processes used to manufacture the products will affect individual patients' tolerability, risk of adverse events, infusion rate, and potential efficacy. Factors such as the volume load, the type and concentration of the excipients used in the preparation, the protein concentration, the osmolality and osmolality, the pH and the formulation (liquid or lyophilised)

INTERNATIONAL PATIENT ORGANISATION FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES
IPOPI is a charity registered in the UK. Registration No. 1058005. Firside, Main Road, Downderry, PL11 3LE, United Kingdom.
Executive Office: Tel/Fax (+351) 21 497 5720 - e-mail: info@ipopi.org - website: www.ipopi.org



will all affect individual patient's tolerability to a given therapy.

In addition the mode of administration in some cases has an impact on how well an individual patient will tolerate a particular IG therapy. Whilst some patients may tolerate well an intravenous product but not a subcutaneous product, others may not and vice versa.

Lastly it should also be noted that the impact of a poorly tolerated IG therapy will not only affect the patient's health but will bring about significant unnecessary budgetary consequences as the patients will more likely require additional treatments (ie antihistamines, extended treatment etc); thus the importance of ensuring patients get the best suited therapy to their individual conditions and tolerability profile.

IPOPI strongly recommends that necessary measures be taken at national level to ensure PID patients can have continuous and equal access to the widest range possible of safe and effective IG therapies. Prescribing physicians should always have the flexibility to choose the most appropriate therapy for their patients.

INTERNATIONAL PATIENT ORGANISATION FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES
Firside Main Road, Downderry, PL11 3LE, UK - Tel & Fax (+44) 01503 250 898 - e-mail: info@ipopi.org - web: www.ipopi.org
IPOPI is a charity registered in the UK. Registration No. 1058005

ANEXO II – Recursos de utilidad

Hay ciertos recursos que pueden ayudar a desarrollar el contenido de las comunicaciones diarias con políticos. Este capítulo busca enumerarlos sin pretender ser exhaustivo.

➤ Explicar las IDPs

- Sección de la página web de IPOPI sobre “¿Qué son las IDPs?”:
<http://www.ipopi.org/index.php?page=about-pids>
- K Waas: The Immune System and its Deficiencies [en inglés], 2012. Puede ser solicitado a IPOPI sin cargos (pinchar aquí:
<http://www.ipopi.org/index.php?page=contact-us>)

➤ IDPs específicas

- Enfermedad granulomatosa crónica:
http://www.ipopi.org/uploads/media/publication/ENFERMEDAD%20GRANULOMATOSA%20CHRONICA_06.02.08.pdf
- Inmunodeficiencia Común Variable:
http://www.ipopi.org/uploads/media/publication/INMUNODEFICIENCIA%20COMUN%20VARIABLE_06.02.08.pdf
- Síndrome de HiperIgM:
http://www.ipopi.org/uploads/media/publication/SINDROME%20DE%20HIPERIGM_06.02.08.pdf
- Inmunodeficiencia Combinada Grave:
http://www.ipopi.org/uploads/media/publication/INMUNODEFICIENCIA%20COMBINADA%20GRAVE_06.02.08.pdf
- Síndrome de Wiskott-Aldrich:
http://www.ipopi.org/uploads/media/publication/SINDROME%20DE%20WISKOTT%20ALDRICH_06.02.08.pdf
- Agammaglobulinemia Ligada al Cromosoma X:
http://www.ipopi.org/uploads/media/publication/AGAMMAGLOBULINEMIA%20LIGADA%20AL%20CROMOSOMA%20X_06.02.08.pdf
- Autoimmunity and autoinflammation [en inglés]:
http://www.ipopi.org/uploads/IPOPI_Autoimmunity.pdf
- IDPs y trastornos gastrointestinales:
http://www.ipopi.org/uploads/WEB_IPOPI_Gi_Issues%20ES.pdf
- IDPs y enfermedades respiratorias:
http://www.ipopi.org/uploads/WEB_IPOPI_PidsAndRespissues%20ES.pdf

➤ **IDPs en números**

- Registro de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias:
<http://esid.org/Working-Parties/Registry>
- Registro Latino Americano de Inmunodeficiencias:
http://www.lasid.org/index.php?option=com_content&view=article&id=91&Itemid=72&lang=en
- Registro ASCIA de Australia y Nueva Zelanda de Inmunodeficiencias Primarias:
<http://www.immunodeficiency.org.au/>

➤ **Diagnóstico, tratamiento y cuidado para las IDPs**

- Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias:
http://www.ipopi.org/uploads/WEB_IPOPI_Diagnosis_espanhol.pdf
- Manejo del paciente después del diagnóstico:
http://www.ipopi.org/uploads/WEB_IPOPI_Management%20ES.pdf
- Tratamientos para las inmunodeficiencias primarias: una guía para pacientes y sus familias: <http://www.ipopi.org/uploads/TreatmentsForPIDs-Spanish.pdf>
- Terapias derivadas del plasma [en inglés]:
http://www.ipopi.org/uploads/IPOPI_Plasma.pdf
- Cuándo administrar inmunoglobulinas:
http://www.ipopi.org/uploads/WEB_IPOPI_WhenToGiveIG_Therapy%20ES.pdf
- Infusiones de Igs subcutáneas:
http://www.ipopi.org/uploads/WEB_IPOPI_SC_Infusions.pdf
- La atención del paso de niño a adulto:
http://www.ipopi.org/uploads/WEB_IPOPI_Tansition_espanhol.pdf

➤ **Vivir con una IDP**

- S.J. Le Bien. Vivir con inmunodeficiencias primarias: una guía útil para pacientes y cuidadores [en inglés]:
http://www.ipopi.org/index.php?mact=News.cntnt01_detail.0&cntnt01articleid=86&cntnt01origid=125&cntnt01detailtemplate=detailj&cntnt01returnid=63
- ¡Mantenerse sano! Guía para el paciente y su familia:
<http://www.ipopi.org/uploads/PatientsAndFamilies-Spanish.pdf>
- Guía para escuelas:
<http://www.ipopi.org/uploads/GuideForSchools-Spanish.pdf>
- Inmunodeficiencias primarias en adultos:
http://www.ipopi.org/uploads/WEB_IPOPI_Adults_espanhol.pdf
- Vacunas e inmunodeficiencias primarias [en inglés]:
http://www.ipopi.org/uploads/IPOPI_Vaccines.pdf

ANEXO III – Referencias

Esta sección enumera una selección de artículos para aquellos pacientes que deseen extender sus conocimientos sobre áreas determinadas. Este Anexo no pretende ser exhaustivo ni incluir todos los artículos publicados en los diferentes aspectos relativos a las IDPs.

➤ **Explicar las IDPs**

- J.L. Valverde, D. Watters: Foco en las inmunodeficiencias [en inglés]. *Pharmaceuticals Policy and Law*. Volume 10, 2008.

➤ **Campaña de promoción del cribado neonatal de la IDCG**

- Página web de IPOPI dedicada al cribado neonatal de la IDCG. Esta página contiene información sobre la importancia del cribado neonatal de la IDCG, las campañas desarrolladas a nivel europeo y nacional, y un mapa interactivo con la última información sobre el cribado neonatal a nivel nacional en muchos países del mundo [en inglés]: <http://www.ipopi.org/index.php?page=scid-campaign>
- M.C. Clément et al. Cribado neonatal sistemático para las inmunodeficiencias combinadas graves y la linfopenia severa de células T: Análisis de coste-efectividad basado en datos reales franceses [en inglés]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Volume 135, Issue 6, 1589 – 1593
- B. Gaspar et al. Libro blanco sobre la necesidad de cribado neonatal (en el momento del nacimiento) para la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) en Europa [en inglés].
<http://www.ipopi.org/uploads/NBS%20SCID%20White%20Paper%20FINAL%20designed.pdf>

➤ **Tratamientos de las IDPs**

- Recomendaciones de expertos para un mejor manejo de las inmunodeficiencias primarias (IDPs), Recomendaciones del grupo de expertos en IDPs [en inglés]: http://www.ipopi.org/uploads/media/news/Expert%20recommendations%20Mgt%20of%20PID_FINAL.pdf
- Resolución del Consejo de Europa sobre los Principios relativos a las terapias a base de inmunoglobulina humana normal para las inmunodeficiencias y otras enfermedades (CM/Res(2015)2) [en inglés]: https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution_cm_res_2015_2_principles_concerning_immunodeficiency_blood_2015.pdf
- Organización Mundial de la Salud: Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para adultos 2015 [en inglés]:

http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/EML_2015_FINAL_amended_AUG2015.pdf?ua=1

- Organización Mundial de la Salud: Lista Modelo de Medicamentos Pediátricos Esenciales. 2015 [en inglés]:
http://www.who.int/entity/selection_medicines/committees/expert/20/EMLc_2015_FINAL_amended_AUG2015.pdf?ua=1



Descarga de traducción oficial: El siguiente documento es una traducción no oficial coordinada por IPOPI destinada a facilitar la comunicación y disseminación del documento original en inglés Primary immune deficiencies – principles of care publicado en la revista *Frontiers in Immunology* el 15 de diciembre de 2014 [<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2014.00627>]. Ni IPOPI ni los autores del documento original en inglés se hacen responsables de posibles desviaciones del documento original.

PRINCIPIOS ESENCIALES PARA EL CUIDADO DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS (IDPs)

Helen Chapel^{1*}, Johan Prevot², Hubert Bobby Gaspar³, Teresa Español⁴, Francisco A. Bonilla⁵, Leire Solis², Josina Drabwell² and The Editorial Board for Working Party on Principles of Care at IPOPI[†]

¹ *University of Oxford, Oxford, Reino Unido*

² *International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI), Donderry, Reino Unido*

³ *University College London Institute of Child Health, Londres, Reino Unido*

⁴ *Hospital General Vall d'Hebron, Barcelona, España*

⁵ *Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, Estados Unidos*

Las inmunodeficiencias primarias (IDPs) son un grupo creciente de más de 230 diferentes enfermedades causadas por variantes que afectan la función por pérdida parcial o total de ésta o por un número creciente de variantes con ganancia de función, en componentes del sistema inmune, como células y proteínas. Una vez diagnosticadas, estas patologías poco frecuentes son tratables y en algunos casos se pueden curar. Por el contrario, si no son tratadas a tiempo se hacen crónicas, graves y en algunos casos terminan siendo fatales. El diagnóstico de las IDPs puede ser difícil debido a la falta de conocimiento y de laboratorios para el diagnóstico, complicando aún más el manejo de estas enfermedades. Este documento ha sido preparado por un equipo multidisciplinario internacional de especialistas y tiene como objetivo establecer unos principios comprensibles para el cuidado de las IDPs. Estos incluyen el papel que cumplen los centros especializados y las organizaciones de pacientes, la importancia de los registros, la necesidad de investigación

[†] Han contribuido: M. Ballou (Children's Hospital of Buffalo, USA); L. Brown (UCL Institute of Child Health, Londres, Reino Unido); B. T. Costa-Carvalho (Federal University of São Paulo, Brasil); J. D. Edgar (United Kingdom Primary Immunodeficiency Network, Reino Unido); W. Egner (British Society for Immunology, Reino Unido); S. Ehl (Center for Chronic Immunodeficiency, Friburgo, Alemania); M. Esser (University of Stellenbosch, Sudáfrica); A. Gardulf (Karolinska Institute at Huddinge University Hospital, Suecia); A. Gennery (University of Newcastle upon Tyne, Newcastle, Reino Unido); J. Kerr (Paul-Ehrlich-Institut, Langen, Alemania); C. Kinnon (UCL Institute of Child Health, Londres, Reino Unido), Y. L. Lau (The University of Hong Kong, Hong Kong, China); J. Litzman (St. Anne's University Hospital Brno, República Checa); H. J. Longhurst (Barts Health NHS Trust, Londres, Reino Unido); N. Mahlaoui (Centre de Référence Déficiés Immunitaires Héritaires – CEREDIH, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Francia); J. S. Orange (Texas Children's Hospital and Baylor College of Medicine, Estados Unidos); C. Picard (Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Francia); J. Puck (University of California San Francisco, UCSF Benioff Children's Hospital, San Francisco, Estados Unidos); S. Sánchez Ramon (Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain); R. E. Schmidt (Medical University Hanover, Hanover, Alemania); S. Singh (Advanced Pediatrics Center, PGIMER, Chandigarh, India); G. Spickett (University of Newcastle upon Tyne, Newcastle, Reino Unido); K. Sullivan (Children's Hospital of Philadelphia, Estados Unidos); A. Symes (Royal Free Hospital NHS Trust, Londres, Reino Unido)

multinacional, las opciones de manejo y tratamiento y la gestión de estas enfermedades, la necesidad del acceso continuo a todos los tipos de tratamientos incluidas las terapias con inmunoglobulinas y el trasplante de células madre hematopoyéticas, consideraciones especiales para los países en vías de desarrollo y sugerencias para su implementación. Se debe implementar un amplio rango de políticas de salud y servicios por parte de las agencias gubernamentales y las autoridades sanitarias para garantizar que los pacientes con IDPs en el mundo, tengan acceso a servicios médicos y de apoyo apropiados y sostenibles.

INTRODUCCIÓN

EL PORQUÉ DE UN DOCUMENTO/LLAMADO A LA ACCIÓN ACERCA DE LOS PRINCIPIOS DE ATENCIÓN

Las IDPs son grupo amplio y creciente de unas 230 enfermedades causadas cuando algunos de los componentes del sistema inmune (principalmente células y proteínas) son defectuosos. Aunque generalmente las IDPs son reconocidas como poco frecuentes, algunas son más comunes que otras. Tomadas en conjunto, estas enfermedades representan un importante grupo de patologías que si no son tratadas a tiempo, pueden volverse crónicas, graves e incluso ser mortales y el impacto de éstas en los pacientes suele ser profundo. El sistema inmune normalmente ayuda al cuerpo a luchar contra las infecciones causadas por gérmenes (o "microorganismos") tales como bacterias, virus, hongos, y protozoos, y como resultado de su deficiencia inmune, estas personas son más susceptibles a este tipo de infecciones. Además, si el sistema inmune no puede regularse comienza a atacar los tejidos, provocando inflamación y autoinmunidad (1,2). Cuando las IDPs no son diagnosticadas o se realiza un diagnóstico equivocado, la cronicidad y discapacidad resultantes pueden generar altos costos para los sistemas de salud (3,4).

El sistema inmune está dividido en dos partes y cada una de estas divisiones tiene dos componentes: por un lado, las proteínas solubles pueden ser específicas para un germen determinado (anticuerpos) o no específicas (complemento). Los otros tipos de componentes son celulares, es decir aquellos que son específicos para un germen único (linfocitos) y las células de inmunidad innata que eliminan todo tipo de infecciones (tales como los fagocitos que incluyen los macrófagos y neutrófilos).

Las IDPs se clasifican actualmente en grupos dependiendo de él o los componentes del sistema inmune afectados. Más de la mitad de los pacientes tienen deficiencias de anticuerpos y el tratamiento consiste en el remplazo de los anticuerpos faltantes (5). Los defectos celulares de linfocitos suelen ser más graves y requieren el reemplazo del sistema inmune con células madre [trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)] que puedan madurar hacia células inmunes sanguíneas efectivas (6,7) o la substitución del gen defectuoso (mediante terapia génica).

Aunque se considera que muchas IDPs pueden diagnosticarse fácilmente con dos simples pruebas de sangre (8), desafortunadamente muchas IDPs no son diagnosticadas debido a la falta de conocimiento acerca de estas. Además, el acceso al tratamiento varía mucho en diferentes regiones del mundo (9) e incluso, entre países del mismo continente.

Con el fin de afrontar estas disparidades y asegurar el diagnóstico temprano y el acceso apropiado a los tratamientos para todos los pacientes con IDPs en el mundo, es necesario establecer una serie amplia de políticas y servicios de salud y aunque algunos países lo han logrado, otros no lo han hecho todavía.

Este documento ha sido preparado por un equipo multidisciplinario de especialistas internacionales y establece unos principios para el cuidado de las IDPs. Estos principios incluyen el papel que cumplen los centros especializados y las organizaciones de pacientes, la importancia de los registros, la necesidad de investigación multinacional, y el acceso continuo a todos los tratamientos incluyendo las terapias con inmunoglobulinas (Igs) y el TCMH en todo el mundo.

Se espera que estos principios para el cuidado de las IDPs guíen a todos los interesados incluyendo políticos y entidades gubernamentales, hacia un objetivo común que garantice que los pacientes tengan acceso a los cuidados de salud necesarios que les permitan llevar una vida normal y productiva. Se han incluido ejemplos de redes nacionales e internacionales de otras enfermedades poco frecuentes y que proporcionan oportunidades de colaboración para mejorar el cuidado de los pacientes, como es el caso de la hemofilia. Estas redes son muy útiles y aunque se encuentran en fase de desarrollo en algunas áreas, la provisión de este tipo de infraestructuras sostenibles es esencial para superar muchos de los obstáculos que afectan el cuidado en salud de los pacientes con IDPs en el mundo.

BREVE PERSPECTIVA DE LAS IDPs: POCO FRECUENTES Y CRÓNICAS

Las IDPs son enfermedades poco frecuentes de descripción relativamente reciente. Las infecciones eran causa común de muerte en la población general hasta la primera mitad del siglo XIX, por lo que este tipo de enfermedades nunca se sospechaban. Con la introducción de mejores medidas higiénicas y el desarrollo de vacunas y antibióticos, los médicos comenzaron a darse cuenta de que no todas las personas que padecían infecciones morían, y como resultado del aumento en la esperanza de vida comenzaron a identificarse personas con infecciones recurrentes.

En la segunda mitad del siglo XX, el reconocimiento de infecciones inusuales (oportunistas) llevó a una mejor comprensión de la susceptibilidad individual a las enfermedades infecciosas. Más aún, parecía que algunos individuos dentro de una misma familia exhibían mayor susceptibilidad, con respecto a otros. Esto llevó a comprender que en algunos casos esta susceptibilidad se heredaba y esto llevó al descubrimiento de que defectos en los mecanismos de respuesta inmunes resultaban en patologías que hoy denominamos IDPs. Sin embargo, la acción efectiva de los antibióticos también puede enmascarar la identificación de una IDP, por ejemplo cuando se diagnostica una infección y esta es curada mediante un tratamiento, y en estos casos no todos los médicos sospecharán una IDP. Es así como muchos pacientes suelen tener un historial largo de infecciones antes de que se pueda establecer el diagnóstico de una IDP, y muchos habrán desarrollado secuelas crónicas (bronquiectasias, malabsorción, entre otras). Las IDPs son enfermedades crónicas y, una vez identificadas, se hace necesario que los pacientes tengan cuidados específicos por el resto de sus vidas.

NECESIDAD DE CONCIENTIZACIÓN: EL PAPEL DE LAS PARTES INTERESADAS

Es fundamental que haya mayor concientización que permita garantizar que los pacientes con IDPs puedan ser diagnosticados, tratados y que puedan llevar vidas productivas en todo el mundo. Los grupos en los cuales deben enfocarse los esfuerzos incluyen el público en general, los pacientes, los profesionales de la salud especialmente los involucrados en atención primaria y los especialistas, a los cuales pueden consultar los pacientes con IDPs – ver Sección “Apoyo al Diagnóstico de las IDPs y Complicaciones en otras Especialidades Médicas”. Aunque la concientización acerca de las IDPs ha aumentado de manera importante en algunas regiones del mundo, hay una gran mayoría de pacientes con IDPs que continúan sin ser diagnosticados y no tienen acceso a un tratamiento adecuado.

Aumentar la concientización es de gran importancia para garantizar que los principios de cuidado desarrollados en este documento puedan ser implementados apropiadamente. La naturaleza de estas campañas variará dependiendo del país, pues en muchos países en vías de desarrollo es necesaria una mayor concientización médica y los factores políticos y económicos influyen decididamente en la formación de las comunidades médica y de enfermería, las cuales son cruciales para garantizar que se den los primeros pasos para mejorar esta situación (10).

Concientizar a la opinión pública es también fundamental. En 2010 se estableció una campaña mundial de concientización con el lanzamiento de la Semana Mundial de las IDPs (WPIW por sus siglas en inglés) y que busca promover dicha concientización. Las organizaciones de pacientes han estado trabajando continuamente en campañas de concientización para informar y educar a la opinión pública, a los legisladores en salud y a quienes toman decisiones políticas, así como a escuelas y familias para mejorar el diagnóstico y optimizar el acceso al tratamiento.

IMPORTANCIA DEL ACCESO AL DIAGNÓSTICO TEMPRANO Y A CUIDADOS ESPECIALIZADOS

El acceso a los cuidados especializados es un problema en muchos países. El diagnóstico de las IDPs se retrasa frecuentemente resultando en complicaciones innecesarias, y el tratamiento apropiado es sub-óptimo, o incluso puede no estar disponible, especialmente en aquellas regiones menos desarrolladas. El acceso temprano al diagnóstico y a cuidados especializados garantiza los mejores resultados en salud, no sólo para el individuo sino también para la sociedad en su conjunto.

Los retrasos en el diagnóstico temprano a menudo causan angustia en la familia afectando al paciente y ocasionando despilfarro de recursos y servicios de salud (11). Antes de que se haga el diagnóstico, una persona que sufre de infecciones, enfermedades autoinmunes o inflamatorias debidas a una IDP, puede llegar a ser visto por muchos especialistas diferentes sin que se indique el tratamiento o manejo adecuado. El resultado final es el deterioro en la condición del paciente, el uso inapropiado de los recursos en salud y un sentimiento de impotencia que afecta a todas las partes. Los resultados de la implementación de un nuevo servicio para más de 1.000 pacientes sospechosos de padecer una IDP en Asia, demuestra que las familias a menudo han perdido a uno o más hijos debido a una IDP no diagnosticada antes de que el hijo en cuestión sea diagnosticado (Pamela Lee, comunicación personal). El diagnóstico preciso puede llevar no sólo a que el paciente reciba los cuidados especializados necesarios, sino también a que se brinde asesoría genética y/o diagnóstico prenatal para futuros hijos.

Desgraciadamente, no existe cuidado especializado de las IDPs en regiones menos desarrolladas, incluso aún cuando se ha realizado el diagnóstico de la IDP. Muchos gobiernos incluso en economías en rápido crecimiento, no financian las terapias de reemplazo con inmunoglobulinas (Igs) de por vida o el TCMH, aunque ambas terapias son efectivas y salvan vidas. El TCMH es el único tratamiento curativo para pacientes con diferentes IDPs. Por lo tanto, el diagnóstico temprano tiene que acompañarse del acceso a cuidados médicos especializados para asegurar una terapia apropiada. Esto representa un desafío económico y en principio también técnico para muchos países que requieren al menos temporalmente de colaboraciones internacionales para proporcionar el tratamiento necesario, particularmente el TCMH. Por lo tanto, los gobiernos deberían reconocer a los centros de referencia que ya están establecidos y trabajar en colaboración con ellos.

Tabla 1 – Criterios para el diagnóstico rápido y seguro de las IDPs
1. Reconocimiento temprano de las manifestaciones clínicas que sugieren una IDP antes de que complicaciones graves comprometan la salud del paciente.
2. Conocimiento apropiado de las IDPs por parte de la comunidad médica y campañas de información para la derivación del paciente.
3. Consenso sobre las pruebas de tamización básicas disponibles para médicos en atención primaria y en hospitales (tales como hemoleucograma completo y diferencial, cuantificación de los niveles de Ig en suero).
4. Acceso inmediato a un especialista en IDPs para la confirmación del diagnóstico y la instauración de un tratamiento rápido.
5. Estandarización de los protocolos de diagnóstico inmunológico (inmunofenotipos, análisis de proteínas, pruebas funcionales <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>) y validación de biomarcadores clínicos y de laboratorio para la predicción de complicaciones.
6. Acceso a consejería genética para la familia del paciente después del diagnóstico.

PRINCIPIO 1: EL PAPEL DE LOS CENTROS ESPECIALIZADOS

INSTALACIONES PARA DIAGNÓSTICO

Diagnósticos de pacientes

Aunque se estima que alrededor del 70% de los pacientes con IDPs no han sido diagnosticados, aún en países con laboratorios de diagnóstico especializado en IDPs es imposible saberlo con certeza (12). El diagnóstico expedito de una IDP resulta en un mejor uso de la infraestructura sanitaria (13) y se ha demostrado que se traduce en menores costos para los sistemas de salud (14). Los criterios para el diagnóstico rápido y seguro de las IDPs se presentan en la Tabla 1. Existen varios protocolos de diagnóstico por etapas que están disponibles y que varían dependiendo de la presentación clínica, pero que permiten optimizar el diagnóstico y la derivación del paciente para el tratamiento (2,15)

Tamizaje o cribado neonatal

La inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) es un grupo de enfermedades poco frecuentes que se caracterizan por producción deficiente de linfocitos T o de anomalías graves en su función (16). La IDCG es fatal debido a infecciones sistémicas severas que se desarrollan en el primer año de vida, a menos que se corrija el defecto inmune subyacente mediante un tratamiento definitivo con células madre de la médula ósea de un donante sano o con terapia

génica. En la mayoría de los casos, los niños ya han padecido infecciones graves al momento del diagnóstico y si estas infecciones no responden al tratamiento estándar, los bebés fallecen antes de que se logre la reconstitución inmunológica. La clave para mejorar los resultados en la IDCG es el diagnóstico temprano y tratamiento adecuados para prevenir las infecciones graves (17,18). Esto mejora notablemente los resultados del TCMH con una tasa de supervivencia global superior al 90% en aquellos bebés que son diagnosticados al nacer debido a la historia familiar de IDCG, en comparación con un 40% de supervivencia en aquellos casos diagnosticados más tarde sobre la base de infecciones graves o complicaciones significativas (7). El diagnóstico al nacer significa que los bebés pueden ser al mismo tiempo protegidos de las infecciones y trasplantados en mejores condiciones clínicas, aumentando así sus posibilidades de supervivencia.

La tamización o cribado neonatal de la IDCG y de otras IDPs con números de células T muy bajos puede realizarse actualmente mediante la detección de marcadores de desarrollo normal de las células T, a partir del ADN extraído de las muestras de sangre total obtenidas previamente a partir de punción del talón efectuada en los primeros días de vida en los recién nacidos (19). Los resultados de los programas instaurados recientemente demuestran que la tamización o cribado neonatal mejora notablemente los resultados de diagnóstico en los pacientes con IDCG (20-22) y debería ser implementado ampliamente, principalmente porque resulta ser costo-efectiva.

CENTROS ESPECIALIZADOS Y REDES PARA EL MANEJO DE LOS PACIENTES

Los pacientes con IDPs deben ser revisados periódicamente en centros regionales especializados en IDPs (ver **Tabla 2**), con el fin de favorecer un acceso equitativo al cuidado médico y de enfermería especializado en estas enfermedades. Deben existir relaciones formales entre estos centros de inmunología regionales de referencia, con mecanismos que permitan derivar pacientes para los diferentes tratamientos. Habrán variaciones en estos centros nacionales en los diferentes países dependiendo de la geografía, los recursos y experiencia disponibles, pero todos deben cumplir los estándares de cuidado internacionalmente adoptados, como ocurre en otras patologías frecuentes (23).

Una red nacional de profesionales aumenta los estándares de cuidado mediante la diseminación de directrices, la certificación y revisión de los centros de IDPs, los registros de pacientes y el liderazgo profesional en IDPs (24). Las redes profesionales establecidas, para las cuales existen diferentes modelos en distintos países, podrían ser adoptadas como base para el manejo de las IDPs por los proveedores nacionales de servicios médicos, sean gobiernos o compañías aseguradoras.

Tabla 2 – Criterios para los centros regionales especialistas en IDPs para adultos/niños
Cumplir los estándares profesionales mínimos para los servicios de diagnóstico y tratamiento de las IDPs
Proveer servicios de diagnósticos por el especialista y de gestión a los pacientes en un área de captación adecuada y que sean accesibles a esta población
Provisión del TCMH para niños a nivel nacional e internacional
Promover el compromiso efectivo de los pacientes y monitorear la experiencia de los pacientes de manera regular para retroalimentar la práctica médica

Asegurar los cuidados integrales efectivos con servicios de atención primaria y secundaria y especialmente, integrados a otras especialidades hospitalarias (ver Tabla 3)
Comprometerse con la formación y el desarrollo de profesionales para asegurar su sostenibilidad
Contribuir a los registros de pacientes con IDPs nacionales e internacionales (ver Registros Nacionales)
Llevar a cabo investigaciones en IDPs
Contribuir a la organización/liderazgo en la red local/nacional
Asumir responsabilidad en el desarrollo de ensayos clínicos y observacionales de IDPs

APOYO EL DIAGNÓSTICO DE LAS IDPs Y DE LAS COMPLICACIONES EN OTRAS ESPECIALIDADES MÉDICAS

El sistema inmune se distribuye por todo el cuerpo y los problemas causados por disfunción inmune tendrán repercusiones en otros órganos y sistemas, y los pacientes pueden llegar a consultar con una variedad de especialistas médicos y pediátricos. Además, los inmunólogos clínicos (de adultos y pediátricos) pueden no tener la experiencia necesaria para manejar todas las complicaciones médicas y sociales potenciales, y así requerir del apoyo de una amplia variedad de servicios de especialistas con los que hayan establecido buenas relaciones laborales, y con los que tengan buen entendimiento acerca de los problemas relacionados en pacientes con IDPs. Es de fundamental importancia tener acceso a servicios de anatomía patológica y de investigación microbiológica en todas las especialidades. Estos servicios (ver **Tabla 3**) deberían estar idealmente en la misma institución, para facilitar la consulta y estar acreditados conforme a los estándares nacionales/internacionales apropiados.

Tabla 3 – Especialidades clave relacionadas con las IDPs
Servicios de alta calidad de diagnóstico de laboratorio para identificación de posibles casos de IDPs
Acceso a un histopatólogo con conocimiento acerca de patologías del sistema linfóide e infecciosas en las IDPs
Servicios de radiología con capacidad para realizar tomografías computarizadas de alta resolución, imágenes por resonancia magnética, y tomografías por emisión de positrones.
Servicios de cuidados intensivos para el manejo de sepsis graves, pacientes pediátricos/adultos inestables tras un TCMH y complicaciones que pongan en riesgo la vida
Servicio de enfermedades infecciosas para apoyar el diagnóstico y el manejo de infecciones inusualmente complejas
Neumología para el diagnóstico y asesoría en el manejo de las bronquiectasias y enfermedad pulmonar intersticial
Hematología clínica y hematología oncológica para el diagnóstico de enfermedades que afectan la médula ósea, para el manejo de las citopenias graves, el trasplante de células madre en niños y adultos, así como el tratamiento de linfomas y leucemias
Gastroenterología (para adultos y pediátrica) para el manejo de la malabsorción, infección intestinal, y otras complicaciones reconocidas (autoinmunes/infecciosas/inflamatorias intestinales). Esto debe incluir tecnología como endoscopias y apoyo del especialista en nutrición.
Hepatología para diagnosticar y tratar complicaciones hepáticas reconocidas. Esto puede llegar a incluir el trasplante de hígado

Dermatología para el diagnóstico de condiciones autoinmunes e infecciosas de la piel atribuibles a las IDPs
Genética clínica para ayudar a diagnosticar síndromes complejos de IDP y para aconsejar a las familias afectadas
Otros servicios terciarios también pueden ser necesarios, por ejemplo otorrinolaringólogos, oftalmólogos, neurólogos y neurocirujanos, así como el apoyo de los servicios sociales y psiquiátricos
Todos los servicios deben participar en auditoría clínica sobre su participación en el trabajo en IDPs

CUIDADO DEL ADOLESCENTE

La transición de la adolescencia a la adultez se caracteriza por diversos cambios físicos, sociales, psicológicos, educacionales y domésticos (25). Además, el tener que lidiar con una enfermedad crónica puede hacer la adolescencia aún más complicada.

Los pacientes pediátricos son tratados desde edad temprana por el mismo equipo médico, haciendo más difícil para los padres o el paciente el que puedan confiar en caras nuevas. Sin una estrategia definida y coordinada que les guíe a los servicios para adultos, el paciente adolescente puede encontrarse perdido en el sistema llevando a que su tratamiento sea irregular, generando daños orgánicos potencialmente irreversibles con reducción en la esperanza de vida, y todo ello con consecuencias para la salud y económicas.

Al igual que en otras enfermedades crónicas, la planificación de la transición en el cuidado del paciente con una IDP es a menudo pasada por alto, pero es una forma costo-efectiva de prevención que puede resultar en menores complicaciones. Es de vital importancia asegurar durante este periodo el acceso apropiado a los cuidados de salud y de apoyo esenciales.

EL PAPEL DE LA NUEVA GENÉTICA

Actualmente hay alrededor de 230 genes que cuando están mutados afectan la función inmune causando una IDP. Esta lista continúa expandiéndose con la identificación creciente de más genes que están demostrando ser importantes para explicar enfermedades que afectan la regulación inmune y generan autoinmunidad, así como los defectos que comprometen la protección frente a las infecciones.

Los avances recientes en tecnología genética han ayudado enormemente en el diagnóstico de las IDPs. Estos avances incluyen la secuenciación tradicional de genes específicos (particularmente en familias para el asesoramiento genético), la secuenciación (empleando herramientas de bioinformática apropiadas para la interpretación) del exoma completo (y muy pronto de todo el genoma), y micromatrices que permiten identificar cuales partes del genoma faltan o están duplicadas. Otra área de investigación importante es la “carga mutacional” de las lesiones genéticas causantes de IDPs, lo cual es el resultado del impacto combinado de los genes mutados y variaciones en el número de copias, las cuales causan deleciones o duplicaciones en partes de un gen o en todo el gen (26). Esto último es de particular importancia en la inmunodeficiencia común variable (IDCV) (27), que es la forma sintomática más común de IDP. Los estudios futuros seguramente demostrarán que las regiones reguladoras del ADN también son importantes para la expresión de los genes en el sistema inmune, y que cambios en estos genes a medida que avanza la vida –epigenética –podrían también estar involucrados. En las

mutaciones activadoras causantes de IDPs así como en las mutaciones somáticas, podría ser necesario un análisis del ADN de una determinada población celular para poder establecer el diagnóstico.

Estas tecnologías ya están disponibles en la actualidad en algunos centros e irán siendo utilizadas progresivamente en el cuidado del paciente en todas las especialidades médicas. A medida que los costos disminuyen y el acceso a estas tecnologías se hace más amplio, se empleará una combinación de técnicas para el diagnóstico de IDPs previamente desconocidas así como su detección más temprana, con beneficios tangibles para el pronóstico, el tratamiento y la asesoría genética.

PRINCIPIO 2: LA IMPORTANCIA DE LOS REGISTROS

REGISTROS NACIONALES

Las IDPs son reconocidas como enfermedades poco frecuentes y los datos sobre su epidemiología son limitados, aunque en muchos países de la Unión Europea y el mundo se han puesto en marcha registros de IDPs. Un ejemplo es el registro establecido en Francia en 2005 denominado el Centro de Referencia para IDPs (CEREDIH) (28), el cual maneja el mayor registro nacional de IDPs del mundo con profesionales altamente calificados. Está basado en una red integrada de hospitales universitarios, con 130 clínicos y al menos 30 laboratorios de diagnóstico inmunológico (29). Los registros nacionales son herramientas importantes para determinar la proporción de individuos afectados en la población total (prevalencia), así como para medir el número de nuevos casos diagnosticados cada año (incidencia), la detección de áreas de bajas tasas de diagnóstico y la provisión de información acerca del retraso en el diagnóstico asociado con un aumento en la morbilidad y mortalidad. Un registro también proporciona información útil para los gobiernos acerca del estimado de personas no diagnosticadas, para ayudar a planificar los programas educacionales y la provisión de tratamientos y sus costos. La presentación de estos datos a la industria farmacéutica ayuda a asegurar que la provisión de los productos médicos necesarios se ajusta a la demanda.

De esta manera, un registro nacional es una herramienta importante para los legisladores en el ámbito de la salud y para los grupos de interés y aseguradoras, posibilitando el desarrollo de planes para la distribución adecuada de las terapias y el desarrollo de tratamientos innovadores, tal y como ha sido demostrado en el Plan de Gestión basado en Demanda del Reino Unido (30).

EXPERIENCIA INTERNACIONAL SOBRE REGISTROS

Las investigaciones en IDPs requieren de colaboraciones internacionales. Incluso en un grupo grande de países europeos, de 6 a 8 pacientes nuevos son diagnosticados cada año con una variante rara de IDP. Para recoger información acerca de todas las IDPs incluidas las que son menos frecuentes, la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias Primarias (ESID, por sus siglas en inglés) creó un registro inicial en 1994 en Suecia, complementado por una base de datos electrónica en 2004. En los últimos dos años, el registro de ESID ha sido revisado completamente con el objetivo de proporcionar información para registros nacionales, proveedores de servicios médicos y a la Comisión Europea. La evaluación de estos registros de datos también proporciona información a médicos con experiencia personal limitada en IDPs, para responder a preguntas indispensables relacionadas con pacientes o familiares (31).

Otros continentes han continuado la misma línea creando registros continentales como el de la Sociedad Latinoamericana para las Inmunodeficiencias Primarias (LASID, por sus siglas en inglés) y más recientemente el de la Sociedad Africana para las Inmunodeficiencias Primarias (ASID, por sus siglas en inglés), así como otros registros que están siendo planeados. Estos registros también juegan un papel importante para aumentar la concientización acerca de las IDPs en aquellos países en donde sólo se presta atención a las inmunodeficiencias secundarias como el VIH, una condición totalmente diferente.

En el año 2003 se creó la Red de Inmunodeficiencias de Estados Unidos (USIDNET, por sus siglas en inglés), un programa de la Fundación para Inmunodeficiencias (IDF, por sus siglas en inglés), para pacientes de Canadá y los Estados Unidos. El objetivo fue el de comisionar, desarrollar, evaluar e implementar estrategias de investigación clínica para avanzar en la detección, comprensión, diagnóstico y tratamiento de las IDPs. El registro de USIDNET compila datos de pacientes para proporcionar simultáneamente apoyo a investigaciones retrospectivas y servir como fuente de ayuda para los médicos a la hora de tomar decisiones clínicas. USIDNET es también empleado por pacientes para buscar información acerca de IDPs desde diferentes puntos de vista (32,33).

Los registros internacionales proporcionan información a los centros de países en desarrollo en donde aún no existen redes nacionales.

PRINCIPIO 3: LA NECESIDAD DE COLABORACIONES INTERNACIONALES PARA LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

La colaboración internacional no sólo es importante para el diagnóstico (genética) y el tratamiento (TCMH) de los pacientes, sino también para la investigación. La investigación clínica en IDPs presenta una serie de dificultades debido a la poca frecuencia de estas enfermedades. Por lo tanto, la colaboración internacional es necesaria para poder recolectar un número de pacientes suficientemente grande para promover investigación clínica adecuada, así como para desarrollar nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas, para estudios epidemiológicos y para la identificación de nuevos genes asociados a IDPs (34). Las IDPs son causadas por una amplia variedad de defectos genéticos y no todos los defectos monogénicos han sido descubiertos aún, como tampoco aquellos que son oligogénicos o de genes modificadores de la enfermedad. Las redes mundiales tales como la Red de Centros JMF (35), necesitan ser implementadas en todos los países y continentes en los que estas infraestructuras de apoyo todavía no existen. Es importante resaltar que la Unión Europea entre otros, ha creado programas especiales para las enfermedades raras (23) los cuales ayudan a financiar la cobertura necesaria para este tipo de investigaciones. El Consorcio Internacional para la Investigación en Enfermedades Raras (36) proporciona directrices generales para investigaciones acerca del diagnóstico, para promover el desarrollo de medicamentos/tratamientos y para fomentar la visibilidad de las ofertas de financiación y la publicación de nuevos resultados.

PRINCIPIO 4: EL PAPEL DE LAS ASOCIACIONES DE PACIENTES

Las asociaciones de pacientes juegan un papel importante en los sistemas de salud y se posicionan cada vez más como un grupo de interés clave en los procesos de decisión política relacionados con la salud. Hoy en día se reconoce que los representantes de grupos de pacientes

se han convertido en verdaderos expertos en sus enfermedades y sus tratamientos, y pueden aportar una perspectiva única y personal acerca del impacto que el diagnóstico y el tratamiento pueden tener en sus respectivas comunidades. Todos los países deben tener organizaciones de pacientes nacionales que sean eficientes y que representen a todos los pacientes con IDPs tanto de la población adulta como pediátrica, con el objetivo de darles voz y que puedan representar sus intereses en los procesos de toma de decisiones.

Los grupos de pacientes se están haciendo cada vez más activos en la recolección de datos clínicos y participando en el manejo de los registros, los cuales brindan información muy útil y ayudan en la toma de decisiones que afectan su salud. Ellos también son la fuerza detrás de las campañas de concientización alrededor del mundo. Para llevar a cabo estas actividades con éxito, es de vital importancia el trabajo colaborativo con médicos y otros grupos de trabajo tales como el personal de apoyo en enfermería, reguladores, personal civil, tomadores de decisiones y la industria, ya que muchas voces resuenan más que una sola. Las políticas centradas alrededor del paciente mejoran la calidad del proceso y por lo tanto el resultado, una vez los intereses del paciente son puestos en el centro del proceso de toma de decisiones.

A nivel internacional, organizaciones tales como la Organización Internacional de Pacientes con Inmunodeficiencias Primarias (IPOPI, por sus siglas en inglés) (37) tiene como miembros a 51 organizaciones nacionales de pacientes hasta la fecha (38), y se involucra activamente en la asistencia a países para la creación de nuevas organizaciones nacionales. IPOPI se encuentra activo en numerosos frentes, proporcionando la experiencia adquirida en comités internacionales y en instituciones, e incluyendo representación en organizaciones europeas y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

PRINCIPIO 5: MANEJO Y OPCIONES DE TRATAMIENTOS DE LAS IDPS

NATURALEZA DE LAS TERAPIA DE SUBSTITUCIÓN CON IGS

Existen diferentes isotipos o “clases” de inmunoglobulinas (Ig) humana en sangre e incluyen la IgG, IgA e IgM, entre otras. De éstas, la IgG es la de mayor concentración en sangre y fluidos corporales y es crítica para la protección contra las infecciones. La IgG se purifica de manera segura a partir del plasma humano y se administra a aquellas personas que no son capaces de producir suficiente cantidad de IgG por sí mismas, como consecuencia de una IDP. Este tratamiento de sustitución con IgG literalmente salva la vida de estas personas y usualmente es necesario recibirla de por vida.

Los productos que contienen IgG y que son usados como terapias de remplazo protegen contra una amplia gama de infecciones. Esto explica porqué la Ig terapéutica no puede ser desarrollada por tecnología recombinante como otros medicamentos. La terapia con Ig es también diferente de los “anticuerpos monoclonales” que han sido desarrollados recientemente para el tratamiento de enfermedades específicas, más que para la protección contra todo tipo de infecciones.

La terapia de remplazo con Ig es absolutamente esencial para el tratamiento de la mayoría de los pacientes con IDP. Existe hoy en día una variedad de productos de IgG en el mercado mundial (39). Cada nuevo producto es sometido a ensayos clínicos para establecer su eficacia (protección frente a infecciones), seguridad (no transmisión de enfermedades o desarrollo de eventos

adverso graves) y tolerabilidad (efectos secundarios mínimos), antes de que pueda alcanzar el mercado para su venta.

Aunque las terapias de Ig han sido parte de la práctica clínica desde hace más de 60 años, hoy existen todavía dificultades ya que estos productos no están disponibles para todos los pacientes con IDP (**Tabla 4**).

Tabla 4 – Desafíos actuales de las terapias con Igs
Provisión económica para asegurar la disponibilidad de varios productos de Ig en cada país y para posibilitar un amplio acceso a las terapias apropiadas, siguiendo la normatividad establecida en la Lista de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud
Diagnóstico temprano para la prevención de complicaciones derivadas de infecciones, tales como la bronquiectasias
Selección de terapias y dosis óptimas para cada paciente, con un seguimiento médico regular para comprobar la reducción/eliminación de las infecciones
Incremento de las dosis equiparadas con el crecimiento de los niños
Centros de tratamiento con expertos y personal de enfermería dedicado para evitar posibles efectos secundarios debido a técnicas de infusión incorrectas durante las primeras infusiones
Formación para la auto-infusión “en casa” en ciertos pacientes, con seguimiento regular para asegurar la continuidad de los estándares adecuados
Priorización de los pacientes con IDPs para la recepción de productos de Ig en tiempos de restricciones (por razones financieras o de disponibilidad)
Mejoramiento de los resultados en aquellos pacientes complejos mediante el uso de terapias adicionales para el tratamiento de complicaciones derivadas de la enfermedad.

Seguridad de las terapias con Igs

Los productos de Igs son preparados con base en el plasma que es recolectado de decenas de miles de donantes de sangre/plasma, los cuales han sido analizados bajo condiciones altamente controladas y contienen un amplio repertorio de anticuerpos neutralizantes para defender al receptor del producto contra una amplia gama de patógenos. Cada compañía emplea métodos patentados que varían ligeramente con el fin de obtener IgG con alto grado de pureza (típicamente > 98%) y para reducir la posibilidad de transmisión de enfermedades. Todos los productos disponibles han demostrado proteger contra las infecciones.

En los últimos 50 años, los métodos de purificación y producción han mejorado sustancialmente. No se han vuelto a reportar casos de transmisión de enfermedades por Igs terapéuticas en los últimos 20 años. Desde 1994, la seguridad viral ha sido alta debido a las pruebas genéticas específicas que se realizan a las donaciones individuales y a la implementación de un número de etapas de inactivación/eliminación viral. Los productos autorizados pasan al menos por dos etapas de inactivación/eliminación de virus. Hasta la fecha, no se ha reportado transmisión de priones patológicos en preparados de Igs (el agente causante de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob).

La mayoría de los pacientes con IDPs reciben la terapia de reemplazo de Igs sin presentar efectos secundarios. Sin embargo, algunos pacientes pueden necesitar alguna medicación (antiinflamatorios no esteroideos y antihistamínicos) para tratar efectos secundarios leves. Muy pocos pacientes (1%) exhiben efectos secundarios más problemáticos, pero las reacciones adversas graves son de hecho muy poco frecuentes. Con la variedad de productos y opciones de

infusión disponibles, casi todos los pacientes pueden ser tratados con éxito con Ig. Sin embargo, es importante anotar que no hay un único producto de Ig o método de administración que sea el más adecuado para todos los pacientes con IDPs.

Todos los hemoderivados llevan un riesgo de infección asociado y como otros productos, las Igs son reguladas por agencias nacionales o internacionales para certificar su seguridad y alta calidad. Estas agencias comparten la información a nivel mundial. El tipo de excipientes, conservantes, pH, contenido de IgA y la concentración proteica varían entre los diferentes productos de Ig, y esto influye en los efectos secundarios que pueden estar asociados al producto; no obstante, las compañías agregan las correspondientes informaciones a las etiquetas de estos productos. La farmacovigilancia es necesaria para detectar nuevos efectos secundarios de las terapias de reemplazo con Igs y que podrían resultar de un cambio en la fabricación, la concentración del producto, la velocidad de infusión o la inclusión de nuevas indicaciones. Ejemplos recientes de investigaciones acerca de efectos secundarios imprevistos incluyen el riesgo de eventos trombóticos o episodios hemolíticos.

Niveles de tratamiento óptimos con terapias de reemplazo con Igs

El objetivo principal de las terapias de reemplazo con Igs es la prevención de infecciones bacterianas y evitar el daño de órganos que conduce a enfermedades crónicas afectando negativamente la calidad de vida. El objetivo primordial de esta terapia es el de la prevención de las infecciones más que el de alcanzar un determinado nivel de IgG en suero, ya que los niveles protectores de IgG en el suero varían en cada paciente (40). En una metanálisis de 17 ensayos clínicos, se observó un descenso del 27% en la incidencia de neumonía por cada aumento de 100 mg/kg/28 días en la dosis de Igs (41). Los pacientes con enfermedad crónica intestinal o con bronquiectasias requieren dosis más altas de Igs (29). Otros estudios en pacientes con deficiencias de anticuerpos que reciben terapia de reemplazo con Igs por vía subcutánea han mostrado resultados similares. Sin embargo, los costos asociados a esta práctica pueden llegar a afectar las dosis óptimas empleadas, por lo tanto es fundamental que los grupos de pacientes y de profesionales médicos unan esfuerzos para explicarle a las autoridades sanitarias competentes, la importancia médica y económica de administrar las dosis óptimas.

La terapia de reemplazo con Igs ha demostrado ser costo-efectiva para la prevención de hospitalizaciones y de visitas a servicios de urgencias, de visitas médicas imprevistas, de tratamientos antimicrobianos costosos y de días de ausencia al colegio o trabajo. Igualmente, estos estudios resaltan que las dosis apropiadas de Igs también mejoran ostensiblemente la de calidad de vida.

Acceso a una gama amplia de terapias con Igs

Las preparaciones con Igs humanas reflejan las exposiciones de los donantes de plasma a las infecciones o las vacunaciones. Sin embargo debido a la ley de patentes, estas preparaciones no pueden considerarse como medicamentos genéricos (es decir, definidas por el mismo compuesto químico, los efectos farmacológicos, el uso del tratamiento, y los mismos efectos adversos), ya que los métodos de producción de Igs varían. La Ig terapéutica es administrada por tres rutas: subcutánea (SC), intravenosa (IV), o intramuscular (IM), aunque esta última ya no se recomienda debido a las altas tasas de reacciones adversas relacionadas con las infusiones.

Las vías de administración SC e IV tienen ventajas y desventajas que dependen del historial médico del paciente y de sus preferencias personales. La frecuencia del tratamiento, la disponibilidad de un buen acceso a las venas y otros factores juegan un papel importante y es imposible establecer si una marca o ruta de administración será mejor que otra. Por ello, todos los países y los centros para las IDPs deberían tener acceso a una amplia gama de productos de Igs, con el fin de proporcionar un tratamiento óptimo a los pacientes.

Reconocimiento de las IDPs como indicaciones prioritarias para las terapias con Igs

La terapia de remplazo con Igs para las IDPs fue desarrollada principalmente para pacientes con deficiencias de anticuerpos en la última mitad del siglo veinte. Desde entonces, se han ido reconociendo muchas otras indicaciones en autoinmunidad o desregulación inmune, lo cual ha resultado en un consumo creciente de cantidades mucho más altas de Igs subcutáneas empleadas para estas condiciones, y a menudo prescritas como medicamentos fuera de indicación (off-label) que no son reconocidas por las autoridades sanitarias. Para algunas enfermedades autoinmunes, están disponibles alternativas terapéuticas y anticuerpos monoclonales como el rituximab, y que pueden llegar en el tiempo a reemplazar las terapias inmunomoduladoras que emplean grandes dosis de Igs. Sin embargo, la cantidad disponible de Ig es limitada puesto que depende igualmente de los donantes de sangre. Es por esto que las Igs deben ser priorizadas para pacientes con IDPs, puesto que son indicaciones claras con una eficacia probada y sin alternativas terapéuticas disponibles. Esta fue la razón por la que los productos de Igs fueron aceptados en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS tanto para adultos (43) como para niños (44).

LUGAR DE ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO CON Igs (CENTRO ESPECIALIZADO, HOSPITAL LOCAL, EN CASA)

Para reemplazar los anticuerpos que faltan, los pacientes con deficiencia de anticuerpos necesitan Ig regularmente por el resto de sus vidas. Aunque los tratamientos iniciales comienzan bajo supervisión en un centro con personal experimentado, una vez establecido éste los pacientes pueden o bien auto-administrárselo o bien ser tratados en un hospital local o en un centro de salud. Seguirá siendo necesario un contacto regular con enfermeras especialistas en inmunología y el seguimiento periódico de la IDP por un médico, dado que las complicaciones pueden presentarse posteriormente y es necesario el seguimiento de posible daños causados por infecciones o inflamación crónica, especialmente en niños o en adultos diagnosticados tardíamente. Diversas investigaciones han demostrado que la auto-administración en casa después de un aprendizaje apropiado es efectiva, segura (45), y valorada por los pacientes y sus familias, puesto que supone una interrupción menor del trabajo, la escuela o la vida social (ver **Tabla 5**) (31,46). Esto también es apropiado para algunos niños o bebés que están a la espera de un TCMH en los casos en los cuales es difícil encontrar un donante adecuado.

TRANSPLANTE DE CELULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS (TCMH)

El TCMH (a partir de sangre o médula ósea) es la única cura para los casos graves o incluso fatales de IDPs que se presentan en la infancia o en la niñez temprana, y todos los niños con IDCG deben tener acceso a esta terapia que salva vidas, independientemente del lugar en el que vivan.

La médula ósea está localizada en las cavidades de los huesos largos del cuerpo y contiene células madre para todos los componentes celulares de la sangre. Las células madre son capaces de repoblar un nuevo sistema inmune a lo largo de la vida, y algunas de estas células están también presentes en la sangre y pueden ser purificadas a partir de donantes de médula ósea o a partir del cordón umbilical.

Los primeros trasplantes de médula ósea se realizaron hace unos 30 años pero hasta hace poco eran demasiado difíciles y se realizaban únicamente en los casos más graves. Hoy en día, los avances en esta área han hecho posible el TCMH para un número creciente de pacientes, aunque los resultados están determinados por una variedad de factores (**Tabla 6**).

Son muchas las diferencias de histocompatibilidad en personas en todo el mundo pero estadísticamente, las posibilidades de encontrar un donante compatible se incrementan entre aquellos que son de su misma etnia. Las estrategias para la obtención de donantes varían de país a país, pero los pacientes que provienen de grupos étnicos poco representados en la población general pueden tener serias dificultades para encontrar donantes “compatibles”. La falta de conocimiento acerca de las bondades de los trasplantes así como las limitaciones culturales y técnicas pueden afectar el proceso de obtención de donantes para asegurar que cada paciente que lo necesite pueda acceder a este tratamiento.

Es necesario difundir ampliamente los beneficios del TCMH y las investigaciones adicionales al respecto para continuar brindando esta terapia exitosa a los pacientes. Los tratamientos óptimos para el condicionamiento pre-trasplante han sido estudiados durante más de una década con resultados altamente satisfactorios (6). Sin embargo, todavía hay niños y adultos que mueren debido a los riesgos del procedimiento y los pacientes requieren mucha fuerza para afrontar los problemas a la hora de mantener las condiciones ideales. Actualmente se encuentran en estudio estrategias de condicionamiento más suaves, y estas investigaciones podrían llevarnos al objetivo de curar al 100% de los pacientes que necesitan un TCMH.

Tabla 6 – Desafíos actuales al TCMH
Identificación de candidatos antes de que desarrollen complicaciones significativas derivadas de las infecciones, particularmente niños o adultos diagnosticados tardíamente
Búsqueda de donantes apropiados, puesto que la compatibilidad entre donante y paciente es esencial para un buen resultado
Mejorar los resultados para los pacientes con IDPs complejas y graves depende de determinar el compromiso de otros tejidos u órganos

MEDIDAS ANTIMICROBIANAS ADICIONALES

La infección es la presentación más común en las IDPs y su naturaleza depende del defecto inmunológico subyacente. Los pacientes pueden presentar más de una infección y tener más de un órgano afectado. Las infecciones ocultas requieren de un proceso cuidadoso de estudios radiológicos, de tomas de muestras de tejidos y de técnicas moleculares para identificar apropiadamente al patógeno. El tratamiento de las infecciones en pacientes con IDPs es complejo, a menudo requiriendo uno o más antimicrobianos de amplio espectro y administrados por tiempos prolongados.

Si se diagnostica una IDP asociada a defectos en inmunidad innata y no existe terapia efectiva específica, se pueden prescribir diferentes antimicrobianos en forma profiláctica. Las barreras físicas pueden ir desde la ventilación con presión positiva en lactantes con IDPs graves, a

medidas específicas como agua hervida o evitar la exposición a los hongos. La profilaxis antibacteriana se usa para prevenir las enfermedades infecciosas causadas por el neumococo o el meningococo en pacientes con ciertas deficiencias del complemento o hipoesplenismo. El tratamiento de las infecciones por hongos en pacientes con deficiencias de la inmunidad innata representa un gran desafío, ya que se requieren dosis más altas de agentes anti-fúngicos más tóxicos e incluso transfusiones de neutrófilos y el drenaje quirúrgico.

OTROS TRATAMIENTOS INMUNOLÓGICOS

Otras terapias de remplazo o incluso la inmunosupresión pueden ser necesarias para contrarrestar las respuestas inmunes deficientes. Ejemplos de estas incluyen el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés) para potenciar la producción de neutrófilos, o el interferón gamma para pacientes con neutrófilos defectuosos.

La administración de Adenosina desaminasa de acción prolongada (PEG-ADA, por sus siglas en inglés), es una terapia de remplazo utilizada en los pacientes con deficiencia de ADA antes del TCMH.

Los agentes anti-inflamatorios tales como los corticoides y otros agentes inmunosupresores son útiles para el tratamiento de ciertas complicaciones específicas (respiratorias, gastrointestinales, y dermatológicas). Los suplementos nutricionales y otros tipos de terapias (fisioterapia, psicoterapia) son también utilizados en el tratamiento de pacientes con IDPs con complicaciones específicas.

La lista de estos otros tratamientos no es exhaustiva pero ilustra la complejidad de las terapias que deben estar disponibles para asegurar el tratamiento adecuado a todos los pacientes con IDPs.

TERAPIA GÉNICA

En los últimos años se ha venido desarrollando una nueva aproximación al remplazo de genes defectuosos, aunque aún sigue siendo una herramienta de investigación. La terapia génica se define como la adición de una copia normal de un gen a células madre purificadas del paciente con el fin de complementar el gen defectuoso o ausente. Este proceso se reserva actualmente a niños en los que el TCMH no es viable (generalmente porque no tienen un donante compatible). Los ensayos clínicos exitosos comenzaron en París en 1999 para pacientes con IDCG ligada al cromosoma X. Más recientemente, estos ensayos han sido extendidos a varios centros para incluir a pacientes con deficiencia de ADA, Enfermedad granulomatosa crónica (EGC) y síndrome de Wiskott-Aldrich. La mayoría de pacientes han sido tratados con éxito y se encuentran en casa, sin necesidad de ninguna terapia y demostrando que este tipo de terapias son posibles y efectivas (8).

Sin embargo, un pequeño número de pacientes han desarrollado patologías similares a la leucemia como resultado de mutaciones aleatorias en las células madre por el uso de algunos vectores retrovirales originales, un proceso conocido como una mutagénesis insercional. Sin embargo, recientemente se han desarrollado nuevos y mejorados vectores auto-inactivadores retrovirales y lentivirales incorporando nuevas medidas de seguridad, y éstos están siendo probados en ensayos clínicos en los mismos grupos de pacientes.

VACUNAS

La vacunación – o más comúnmente – la inmunización es la administración de un biológico derivado de material infeccioso con el objetivo de producir una respuesta inmune protectora frente a un patógeno específico (bacteria o virus) sin desarrollar la infección. El material en la vacuna puede ser modificado (atenuado), o no viable (inactivado), microorganismos completos, componentes específicos de un microorganismo o proteínas específicas como las toxinas modificadas (conocidas como toxoides). Aquellas vacunas que consisten en bacterias o virus atenuados pueden raramente revertir espontáneamente al fenotipo salvaje y causar enfermedad posvacunal (al contrario que los microorganismos muertos). En general, las vacunas atenuadas incluyendo las de BCG y rotavirus están contraindicadas en las formas más graves de IDPs (IDCG, EGC, defectos de las células T, etc.), ya que en estos pacientes no habrá respuestas inmunes protectoras y por lo tanto existirá un riesgo muy elevado de desarrollar la enfermedad (47). Si se vacuna con BCG en el primer mes de vida a los recién nacidos con IDPs severas o susceptibilidad mendeliana a enfermedades micobacterianas (MSMD, por sus siglas en inglés), éstos desarrollan una BCGosis generalizada que les complica el TCMH y es frecuentemente fatal. El retraso en la edad de vacunación con BCG podría reducir este riesgo (48), pero la administración de la vacuna BCG no siempre puede ser retrasada. Por lo tanto, la tamización neonatal es fundamental para identificar aquellos bebés en peligro.

Las vacunas inactivadas pueden usarse en forma segura en la mayoría de los pacientes con IDPs, pero serán inefectivas si la respuesta inmune es débil o inexistente y esto a su vez dependerá del tipo de defecto inmune. Los pacientes con IDCG pueden ser inmunizados una vez que el TCMH ha restaurado la función inmune. Si el paciente no puede producir anticuerpos, las vacunas son inefectivas, aunque los pacientes pueden producir respuestas de células T que puede ayudar a prevenir infecciones subsecuentes, particularmente las virales.

En aquellas IDPs debidas a defectos de los neutrófilos, las deficiencias de complemento o formas leves de deficiencias de anticuerpos, la vacunación es efectiva (41) y forma parte del protocolo de tratamiento.

Es necesario comentar con el pediatra o con el inmunólogo especialista así como con el paciente, los riesgos y beneficios que plantea la inmunización para el paciente (49). La inmunización de los miembros del hogar es muy útil para prevenir infecciones por contacto cercano, como en brotes de influenza, o para proporcionar protección continua frente a brotes de meningitis o de varicela.

APROXIMACIÓN HOLÍSTICA Y COMPRENSIVA AL PACIENTE CON IDP

Los pacientes con IDPs se presentan con una variedad de manifestaciones clínicas en el curso de sus vidas tales como infecciones, autoinmunidad, granulomas, alergia, trastornos linfoproliferativos y tumores. Es por ello que debe garantizarse el manejo más apropiado por expertos de acuerdo con las mejores prácticas médicas internacionales y que incluyan un conocimiento del contexto personal del paciente. Hoy en día, los pacientes tratados de esta manera tienen una mejor esperanza de vida, aunque existen complicaciones nuevas e imprevisibles que se manifiestan como resultado de la mayor longevidad, así como dificultades en la transición de la adolescencia a la edad adulta. Por lo tanto, se debería dar prioridad a los

planes a largo plazo y al acceso a la asesoría genética cuando los pacientes planeen tener hijos biológicos. Conforme progresa la vida, será necesario implementar modificaciones al tratamiento para adaptarse a las circunstancias cambiantes como el trabajo, estudio, viajes, o el embarazo. Los pacientes requieren asistencia y opciones de elegir la modalidad de tratamiento y ser capaces de cambiar la vía de administración, las dosis y el sitio donde se practique la infusión de Igs (IVIgs versus SCIgs y en casa versus clínica), sobre todo a medida de que los niños crecen.

El impacto en la vida del paciente surge del estrés, ansiedad, fatiga crónica, dolor, incapacidad, fertilidad, y aspectos psicosociales a los que está sometido continuamente. Es necesario asegurarse de que los pacientes reciban consejería profesional en salud acerca de los deportes que puedan practicar para reducir complicaciones como las bronquiectasias, medidas de seguridad a la hora de viajar (que incluyan los lugares en donde no hay acceso al agua potable), evitar pasatiempos inapropiados, así como obtener una póliza de seguros médica, entre otras. Se requieren más estudios sobre estos aspectos.

MEDICINA DE URGENCIA

Los pacientes con IDPs pueden necesitar tratamientos de urgencia, por lo que cada paciente debería tener un plan individual personalizado (diagnóstico médico, terapia específica, contacto con el centro de referencia) especificando el tipo de manejo en situaciones de urgencia que son más comunes a su IDP, y asegurando el acceso a medicación especializada. Si el acceso directo al centro de referencia es limitado (debido, por ejemplo, debido a la distancia), deberá buscarse el cuidado compartido con personal local que esté informado acerca de los cuidados necesarios. Es poco probable que el personal de Urgencias conozca acerca del manejo de una IDP y el paciente puede estar en riesgo de recibir un tratamiento tardío o inapropiado; por lo tanto, debe incluirse un teléfono de contacto disponible las 24 horas con un especialista en el plan del paciente. Esto es de especial importancia para aquellos pacientes con deficiencias del complemento a los que la terapia de urgencia les puede salvar la vida sin lugar a dudas.

PRINCIPIO 6: GESTION DE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE IDPs EN TODOS LOS PAÍSES

ACCESO AL CUIDADO DE LAS IDPs EN EL MUNDO

El amplio espectro de manifestaciones clínicas de las IDPs presenta desafíos específicos (**Tabla 7**), especialmente en los países en vías de desarrollo que carecen incluso de la sanidad básica y en donde las enfermedades infecciosas son comunes, por lo que es frecuente que se pase por alto un diagnóstico de IDP. Sin embargo, hay enfermedades menos frecuentes que las IDPs y en las cuales se logra un buen nivel de diagnóstico y de tratamiento en países de bajos ingresos a través de estrategias organizadas.

En el contexto de la alta prevalencia de enfermedades infecciosas en los países en desarrollo (particularmente de infecciones por virus del VIH), las IDPs que son causadas por defectos genéticos es más probable que ahora éstas sean más fácilmente diagnosticadas.

Tabla 7 – Aproximaciones integrales a las IDPs

Concientización para el reconocimiento y el manejo de las IDPs mediante educación e instrucción a los médicos; formar grupos de apoyo particularmente en asociación con aquellos que ya han tenido experiencias con IDPs
La investigación y la gestión en IDPs debe estar integrada con los recursos destinados a las epidemias de la malaria, VIH, tuberculosis y otras enfermedades localmente prevalentes
Se deben establecer organizaciones nacionales para supervisar la provisión de centros de manejo de IDPs especializados nacionales en IDPs que proporcionen toda la gama de servicios clínicos y de laboratorio, y que apoyen una red de centros más pequeños
Se deben crear colaboraciones internacionales entre los centros ya establecidos y los que tienen menos experiencia para garantizar el acceso óptimo al diagnóstico y a los posibles tratamientos, en especial en el caso del TCMH
Debe establecerse un registro nacional de diagnóstico de IDPs para proporcionar datos confiables a las autoridades sanitarias

ACCESO AL DIAGNÓSTICO DE LAS IDPs

El diagnóstico de las IDPs es un desafío en cualquier circunstancia, pero incluso más en el contexto de países en vías de desarrollo con recursos limitados. Los médicos deben estar seguros de elegir entre los escasos recursos de laboratorio (normalmente caros) de manera juiciosa, para evitar pruebas innecesarias en el caso de sospecha de una IDP. Comprender las claves clínicas (Tabla 8) y el uso de un pequeño grupo de pruebas básicas para el diagnóstico de la mayoría de las IDPs, permite aproximarse al tratamiento más apropiado. Dado que hay pocos centros y pocos inmunólogos en países en vías de desarrollo, es muy importante establecer una red mediante Internet, para comentar casos clínicos y apoyar a los médicos que viven lejos de los centros especializados. Las relaciones internacionales son también útiles. Con este tipo de aproximación simple es posible diagnosticar la gran mayoría de las IDPs (50).

Tabla 8 – Claves que aportan al diagnóstico de una IDP		
Historia	Examen físico	Pruebas
Retraso del crecimiento	nódulos linfáticos/ amígdalas pequeños	Recuento completo de glóbulos blancos para detectar una neutropenia, linfopenia o neutrofilia
Inicio de infecciones graves, especialmente en la infancia /niñez temprana	Falta de inflamación obvia o inflamación inexplicable	Niveles de IgG, IgA, IgM e IgE en suero
Infecciones inusualmente graves o recurrentes en adultos	Hepatoesplenomegalia	Citometría de flujo de poblaciones de linfocitos en sangre periférica
Infecciones con organismos inusuales o aparentemente inocuos (oportunistas)	Adenomegalias	Prueba de explosión respiratoria (para evaluar función en los neutrófilos)
Inflamación crónica no infecciosa de origen desconocido, que conduce a daño orgánico severo o inusual	Pueden darse erupciones persistentes o infecciones de la piel	Exámenes microbiológicos de tejido, fluidos, heces, esputos, o lavados broncoalveolares; niveles de IgE en suero
Historia familiar de infecciones severas,	Defectos congénitos en otros órganos/sistemas	Estudios radiológicos de los órganos afectados

persistentes, inusuales o recurrentes		
---------------------------------------	--	--

IMPLEMENTACIÓN

Existen grandes diferencias en el conocimiento de las IDPs y lo que esto significa en términos de diagnóstico y gestión para la práctica clínica entre regiones, países, e incluso áreas. Esto causa sufrimiento y puede resultar en muertes innecesarias, especialmente en los países en vías de desarrollo. La infraestructura para las IDPs debería ser al menos tan buena como la que existe para otras enfermedades que incluso son menos frecuentes. Los servicios para diagnóstico y tratamiento pueden desarrollarse inicialmente junto con las infraestructuras para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con VIH, o localizarse en los centros de inmunización. Para poder llegar al mejor nivel de cuidado de las IDPs, incluso si toda la gama de opciones terapéuticas no está disponible, se debe promover el conocimiento de las IDPs y deben implementarse las infraestructuras para su diagnóstico y cuidado adecuados.

Esto incluye los siguientes puntos por etapas:

- Aumentar el conocimiento y la comprensión de las señales clínicas entre los trabajadores de la salud locales, generalmente médicos y pediatras para que los pacientes puedan ser diagnosticados rápidamente;
- Provisión de pruebas de laboratorio de bajo costo (a menudo disponibles en los hospitales locales y en centros de salud) y orientación para su interpretación; guías para la prescripción más adelante de pruebas más complejas
- Definir protocolos prácticos para obtener terapias más apropiadas para el paciente.

Con este enfoque simplificado, es posible diagnosticar y tratar a la mayoría de las IDPs más comunes.

Para lograr estos objetivos, los grupos de interés en IDPs tienen que unirse en una red para:

- Compartir información de manera informal sobre los pacientes y el acceso a todos los tratamientos necesarios incluido el TCMH, y compartir este conocimiento con otros.
- Acordar compartir las investigaciones relevantes para que los ensayos pertinentes estén disponibles a los pacientes en todos los países.
- Construir y publicar un documento consenso acerca de la necesidad de proporcionar servicios para las IDPs a nivel nacional (51) y emplear este documento para convencer a las autoridades de salud para que establezcan centros regionales y nacionales para la investigación y el tratamiento complejos
- Buscar asesorías de los centros de referencia establecidos en otros países o continentes, y establecer comunicación permanente para el tratamiento, entrenamiento y educación con estos centros;
- Reunirse al menos anualmente e intercambiar correspondencia regularmente o de publicación de información y preguntas en la web;
- Incluir a las organizaciones de pacientes, que son grupos clave en las decisiones de salud y que pueden asistir en la recolección de información clínica.

Las redes profesionales ya establecidas deben ser reconocidas, formalizadas y adoptadas como base para la provisión de gestión en IDPs por las autoridades de salud nacionales, tanto gubernamentales como por las compañías aseguradoras. Las responsabilidades de las redes

también deben incluir el crear el registro de los pacientes (33), establecer unos estándares nacionales y realizar auditoría de los servicios a estos estándares (52).

Tal y como sucede para otras enfermedades poco frecuentes, los servicios para los pacientes con IDPs normalmente incluyen centros de referencia reconocidos para el diagnóstico complejo y el tratamiento, tanto para la terapia de remplazo con Igs como por el TCMH. En países con conocimiento de las IDPs ya consolidado puede haber varios centros de referencia, cada uno concentrándose en un tipo particular de IDP y con una amplia gama de servicios especializados de apoyo; esto tiene igualmente la ventaja de concentrar los recursos para la investigación. Son esenciales las buenas relaciones con los servicios pediátricos para planificar los cuidados de transición y la importancia de un registro nacional que ya ha sido enfatizada anteriormente (53).

CONCLUSIÓN

En conclusión, hacemos un llamamiento a las autoridades de salud internacionales y nacionales para que se unan a nosotros y tomen medidas firmes y decisivas para asegurar que las personas con IDPs sean diagnosticadas tan pronto como sea posible, y tengan acceso a tratamientos seguros y eficientes que permitan salvar vidas así como a tratamientos óptimos en todo el mundo.

Nos adherimos a los estos principios anteriormente mencionados, como elementos para la provisión de cuidados para pacientes con IDPs y que deberían estar disponibles y ser implementados en cada país. Estos incluyen centros especializados, registros de IDPs, acceso a servicios de diagnóstico y tratamiento, necesidad para un acceso sostenible a todos los tratamientos incluidas las terapias con Igs y el TCMH, y las consideraciones importantes para los países en desarrollo.

AUTORÍA

Estos principios esenciales para el cuidado de los pacientes con IDPs han sido promovidos por la Organización Internacional de Pacientes con Inmunodeficiencias Primarias (IPOPI, por sus siglas en inglés) y desarrollados por un equipo multidisciplinario de trabajo de 30 expertos en el cuidado de las IDPs de 12 países en 6 continentes. Durante un periodo de 2 años, este grupo revisó las mejores prácticas y directrices de cuidado, y ha evaluado las necesidades de aquellos que proporcionan y reciben cuidados y tratamientos para las IDPs internacionalmente. Se han incluido a representantes de organizaciones de pacientes y de enfermeras especialistas en inmunología.

REFERENCIAS

1. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* (2014) 5:54.doi:10.3389/fimmu.2011.00054
2. Maggadottir SM, Sullivan KE. The intersection of immunodeficiency and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol* (2014) 26(5):570–8.doi:10.1097/BOR.000000000000091

3. Blore J, Haeney M. Primary antibody deficiency and diagnostic delay. *Br Med J* (1989) 298:516–7. doi:10.1136/bmj.298.6672.516
4. Cunningham-Rundles C. Clinical and immunologic analyses of 103 patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* (1989) 9:22–33. doi:10.1007/BF00917124
5. DeVries E, Driessen G. Primary immunodeficiencies in children: a diagnostic challenge. *Eur J Pediatr* (2011) 170(2):169–77. doi:10.1007/s00431-010-1358-5
6. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000–2009. *N Engl J Med* (2014) 371:434–46. doi:10.1056/NEJMoa1401177
7. Touzot F, Hacein-Bey-Abina S, Fischer A, Cavazzana M. Gene therapy for inherited immunodeficiency. *Expert Opin Biol Ther* (2014) 14(6):789–98. doi:10.1517/14712598.2014.895811
8. De Vries E; European Society for Immunodeficiencies (ESID) members. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol* (2012) 167:108–19. doi:10.1111/j.1365-2249.2011.04461.x
9. Hernandez-Trujillo HS, Chapel H, Lo Re VIII, Notarangelo LD, Gathmann B, Grimbacher B, et al. Comparison of American and European practices in the management of patients with primary immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol* (2012) 169:57–69. doi:10.1111/j.1365-2249.2012.04588.x
10. Modell F, Puente D, Modell V. From genotype to phenotype. Further studies measuring the impact of a Physician Education and Public Awareness Campaign on early diagnosis and management of primary immunodeficiencies. *Immunol Res* (2009) 44(1–3):132–49. doi:10.1007/s12026-008-8092-3
11. Gardulf A, Björvell H, Gustafson R, Hammarström L, Smith CI. The life situations of patients with primary antibody deficiency untreated or treated with subcutaneous gammaglobulin infusions. *Clin Exp Immunol* (1993) 92:200–4. doi:10.1111/j.1365-2249.1993.tb03380.x
12. Chapel HM. Hypogammaglobulinaemia and replacement therapy. *Q J Med.* (1993) 86:136–7.
13. Gardulf A, Nicolay U, Math D, Asensio O, Bernatowska E, Böck A, et al. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Allergy Clin Immunol.* (2004) 114:936–42.
14. Gardulf A, Andersen V, Björkander J, Ericson D, Frøland SS, Gustafson R, et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet.* (1995) 345:365–9.
15. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Al Herz W, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside. *J Clin Immunol.* (2013) 33:1078–87. doi: 10.1007/s10875-013-9901-6.
16. Buckley R. Molecular Defects in Human Severe Combined Immunodeficiency and Approaches to Immune Reconstitution. *Annual review of Immunology.* (2004) 22: 625–55. doi: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104614
17. Myers LA, Patel DD, Puck JM, Buckley RH. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency (SCID) in the neonatal period leads to superior thymic output and improved survival. *Blood.* (2002) 99: 872–78.
18. Brown L, Xu-Bayford J, Allwood Z, Slatter M, Cant A, Davies EG, et al. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening. *Blood.* (2011) 117:3243–6. doi: 10.1182/blood-2010-08-300384.

19. Chan K, Puck JM. Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* (2005) 115:391–398. doi: 10.1097/MOP.0b013e32834cb9b0
20. Kwan A, Church JA, Cowan MJ, Agarwal R, Kapoor N, Kohn DB, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T cell lymphopenia in California: Results of the first two years. *J Allergy Clin Immunol.* (2013) 132:140-150. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.024.
21. Gaspar HB, Hammarström L, Mahlaoui N, Borte M, Borte S. The Case for Mandatory Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *J Clin Immunol.* (2014) 34:393–397.
22. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA.* (2014) 312(7):729-38. doi: 10.1001/jama.2014.9132.
23. Available from: <http://www.rare-diseases.eu>
24. UKPIN: UK Primary Immunodeficiency Network [Internet]. UKPIN [updated 2014 Jun 30; cited 2014 Aug 07]. Available from: www.ukpin.org.uk
25. DH Partnerships for Children, Families and Maternity/ CNO Directorate (UK). *Transition: moving on well. A good practice guide for health professionals and their partners on transition planning for young people with complex health needs or a disability [Internet].* NIH Publication. 2008 Feb.[cited 2014 Aug 07]. 81p. Available from: http://www.bacdis.org.uk/policy/documents/transition_moving-on-well.pdf
26. Keller M, Glessner J, Resnick E, Perez E, Chapel H, Lucas M, et al. Burden of copy number variation in common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol.* (2014) 177: 269–271. doi: 10.1111/cei.12255.
27. Orange JS, Glessner JT, Resnick E, Sullivan KE, Lucas M, Ferry B, et al. Genome-wide association identifies diverse causes of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* (2011) 127(6):1360–7. doi: 10.1016/j.jaci.2011.02.039.
28. CEREDIH: Le Centre de Référence Déficits Immunitaires Héritaires [Internet]. Paris: CEREDIH; (2014) [cited 2014 Sep 04]. Available from: <https://www.ceredih.fr/>
29. CEREDIH: The French PID study group. The French national registry of primary immunodeficiency diseases. *Clin Immunol.* (2010) 135:264-272. doi: 10.1016/j.clim.2010.02.021. PubMed PMID: 20399414.
30. UK Department of Health. *Demand Management Plan for Immunoglobulin Use. [Internet]* London. Department of Health (2008) [cited 2014 Aug 07]. 11p. Available from: http://www.ivig.nhs.uk/documents/Demand_Management_Plan_SECOND_EDITION.pdf
31. ESID: European Society for Immunodeficiencies. [Internet]. ESID [cited 2014 Aug 07]. Available from: <http://esid.org/>
32. USIDNET. *A program of IDF.* (2014) [cited 2014 Aug 07]. Available from: <http://usidnet.org/usidnet-registry/publications>
33. Sullivan KE, Puck JM, Notarangelo LD, Fuleihan R, Calder T, Wang C, et al. USIDNET: A Strategy to Build a Community of Clinical Immunologists. *J Clin Immunol* (2014) 34:428-435. doi: 10.1007/s10875-014-0028-1.
34. Parvaneh N, Casanova JL, Notarangelo LD, Conley ME. Primary immunodeficiencies: a rapidly evolving story. *J Allergy Clin Immunol.* (2013) 131:314-23. doi: 10.1016/j.jaci.2012.11.051.
35. Jeffrey Modell Foundation. *Global PI Village [Internet].* Jeffrey Modell Foundation. [cited 2014 Aug 07]. Available from: <http://www.info4pi.org/jmf/>
36. Available from: <http://www.irdirc.org>
37. International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI). [Internet]. [cited 2014 Aug 7]. Available from: <http://www.ipopi.org/>

38. National Member Organisations of IPOPI. [Internet]. [cited 2014 Aug 07]. Available from: <http://www.ipopi.org/index.php?page=member-organisations>
39. IPOPI Immunoglobulin list [Internet]. IPOPI; c2011 [cited 2014 Aug 07]. Available from: <http://www.ipopi.org/index.php?page=immunoglobulin-countries>
40. Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: Relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol.* (2010) 125:1354-1360. doi: 10.1016/j.jaci.2010.02.040.
41. Orange JS, Ballow M, Stiehm ER, Ballas ZK, Chinen J, De La Morena M, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in Primary Immunodeficiency: a working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* (2012) 130:1-24. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.002.
42. Gardulf A, Nicolay U. Replacement IgG therapy and self-therapy at home improve the health-related quality of life in patients with primary antibody deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* (2006) 6:434-442. doi:10.1097/01.all.0000246619.49494.41
43. World Health Organization. 18th WHO Model List of Essential Medicines [Internet]. April 2013 [cited 2014 August 7]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML_18_eng.pdf?ua=1
44. World Health Organization. 4th WHO Model List of Essential Medicines for Children [Internet]. April 2013 [cited 2014 August 7]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML_18_eng.pdf?ua=1
45. Brennan VM, Salomé-Bentley NJ, Chapel H. Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol.* (2003) 133:247-251. doi: 10.1046/j.1365-2249.2003.02199.x
46. Espanol T, Prevot J, Drabwell J, Sondhi S, Olding L. Improving current immunoglobulin therapy for patients with primary immunodeficiency: quality of life and treatment views [Internet]. *Patient Preference and Adherence.* (2014) 8:621-629. doi:<http://dx.doi.org/10.2147/PPA.S60771>
47. Obenga G, Mahlaoui N, Launay O. *Recommandations vaccinales chez les patients atteints de déficit immunitaire héréditaire* [Internet]. Centre de Référence Déficiences Immunitaires Héritaires. (2009) [cited 2014 Aug 07]. 7p. Available from: http://www.ceredih.fr/documents/Recos_Vaccins_20091113.pdf
48. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol.* (2014) 133(4):1134-41. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.028.
49. Shearer WT, Fleischer TA. For the Medical Advisory Committee of the Immune Deficiency Foundation. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J Allergy Clin. Immunol.* (2014) 133:961-6. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.043.
50. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A, et al. Attending to Warning Signs of Primary Immunodeficiency Diseases Across the Range of Clinical Practice, *J. Clin. Immunol* (2014) 34:10-22.
51. H. M. Chapel .Consensus on diagnosis and management of primary antibody deficiencies. Consensus Panel for the Diagnosis and Management of Primary Antibody Deficiencies. *BMJ.* (1994) 308: 581-585

52. Spickett GP, Askew T, Chapel HM. Management of primary antibody deficiency by consultant immunologists in the United Kingdom: a paradigm for other rare diseases. *Qual Health Care*. (1995) 4:263-8.
53. Gathmann B, Binder N, Ehl S, Kindle G; ESID Registry Working Party. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. *Clin Exp Immunol*. (2012) 167:479-91. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04542.x.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran que esta investigación fue realizada en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un potencial conflicto de interés. El Editor revisor Klaus Warnatz declara que, a pesar de haber colaborado en la publicación en los últimos 2 años con los autores Helen Chapel y Hubert Bobby Gaspar, el proceso de revisión ha sido gestionado objetivamente.

Recibido: 08 Septiembre 2014; aceptado: 24 Noviembre 2014; publicado en línea: 15 Diciembre 2014.

Cita: Chapel H, Prevot J, Gaspar HB, Español T, Bonilla FA, Solis L, Drabwell J and The Editorial Board for Working Party on Principles of Care at IPOPI (2014) Primary immunodeficiencies – principles of care. *Front. Immunol*. 5:627. doi:10.3389/fimmu.2014.00627 This article was submitted to Primary Immunodeficiencies, a section of the journal *Frontiers in Immunology*. Copyright©2014Chapel, Prevot, Gaspar, Español, Bonilla, Solis, Drabwell and The Editorial Board for Working Party on Principles of Care at IPOPI. This is an open- access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CCBY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

PRINCIPIOS ESENCIALES PARA EL CUIDADO DE LAS IDPS – GUÍA DE IMPLEMENTACIÓN PARA LAS ORGANIZACIONES NACIONALES

Índice	
I. Introducción a la Guía de Implementación	2
II. Priorización de los Principios	2
a) Cómo describir las IDPs a los políticos	2
b) Ideas principales contenidas en cada Principio	3
III. Uso de los Principios en tu país	6
a) Introducción	6
b) ¿Qué son datos de apoyo?	8
c) Ejemplos de datos de apoyo	9
IV. Volver atractiva la información impresa – creación de infografías	11
a) Introducción a las infografías	11
b) Cuando usar infografías	12
c) ¿Qué es necesario para crear una infografía?	16
ANEXO I – Ejemplos de informes de situación	17
ANEXO II – Recursos de utilidad	19
ANEXO III – Referencias	21

I. Introducción a la Guía de Implementación

Los “*Principios esenciales para el cuidado de las Inmunodeficiencias Primarias (IDPs)*” perfilan los elementos y políticas clave para la provisión de un marco ideal para el diagnóstico y cuidado para las inmunodeficiencias primarias (IDPs). La publicación es una guía para quienes toman decisiones políticas y para los profesionales de la salud de todo el mundo sobre los diferentes aspectos de las IDPs.

Los *Principios esenciales para el cuidado de las IDPs* abarcan los siguientes ámbitos: el papel que cumplen los centros especializados, la importancia de los registros, la necesidad de colaboración en la investigación multinacional, las opciones de manejo y tratamiento para las IDPs y la gestión del diagnóstico y cuidado de las IDPs en todo el mundo.

La publicación ha sido elaborada por 28 expertos médicos de 5 continentes. Por ello, no detalla las necesidades de cada país ya que son los grupos nacionales de pacientes con IDPs en colaboración con los expertos médicos quienes deben establecer las prioridades y necesidades específicas de cada país.

Con el objetivo de apoyar la adaptación a las distintas realidades nacionales, la Organización Internacional de Pacientes con Inmunodeficiencias Primarias (IPOPI, por sus siglas en inglés) ha desarrollado esta guía de implementación. El pack facilitará el uso de los *Principios esenciales para el cuidado de las IDPs* para los miembros de IPOPI y guiarles así en el mejor uso del documento para conseguir resultados adaptados a las necesidades de su comunidad en sus respectivos países.

II. Priorización de los Principios

a) Cómo describir las IDPs a los políticos

Una de las etapas principales de la concientización para un mejor acceso al diagnóstico y cuidado es perfilar las IDPs como una prioridad de salud pública y aportar a los que toman las decisiones políticas y otros interesados una definición y perspectiva apropiadas de las prioridades.

1. Datos bases sobre Inmunodeficiencias Primarias (IDPs)

a. ¿Qué son las Inmunodeficiencias Primarias (IDPs)

- Las Inmunodeficiencias Primarias (IDPs) son un grupo creciente de unas 230 enfermedades causadas cuando algunos de los componentes inmunes (principalmente células y proteínas) son defectuosos.
- Las IDPs son reconocidas como enfermedades poco frecuentes pero tomadas en su conjunto, representan a un número sustancial de pacientes.
- Cuando son diagnosticadas a tiempo, estas enfermedades son tratables y algunas formas severas son curables; pero si no son tratadas, resultan crónicas, severas o fatales.
- Pacientes con una IDP se ven profundamente impactados por esta enfermedad si no es reconocida, se diagnostica mal o se deja sin tratamiento.

b. ¿Por qué las IDPs no son reconocidas a menudo?

- Las infecciones son parte normal de nuestra vida, pero cuando una infección ocurre y se resuelve o incluso cuando las infecciones son frecuentes o severas, no todos los médicos sospechan de una IDP, por lo que la concientización debe incrementarse.
- Frecuentemente, las IDPs son sólo diagnosticadas cuando complicaciones crónicas se desarrollan (bronquiectasias, malabsorción, etc.) y el tratamiento para prevenir complicaciones es iniciado demasiado tarde.
- A nivel mundial, una gran mayoría de pacientes con IDPs siguen sin ser diagnosticados y no tienen acceso a un tratamiento apropiado. Incluso en países con un interés consolidado en las IDPs, en torno a un 70% de los pacientes con IDPs está sin diagnosticar debido a la falta de concientización o de infraestructuras de diagnóstico.
- Algunos sistemas de salud asignan recursos específicos para las IDPs, incluyendo recursos para la educación de la comunidad médica.

c. ¿Por qué es importante el reconocimiento de las IDPs por los proveedores de servicios médicos?

- El diagnóstico de las IDPs tiene un impacto directo en la calidad de vida de los pacientes, en su pronóstico y supervivencia, así como en sus familias y la sociedad en general.
- Un diagnóstico temprano es esencial; un retraso en el diagnóstico no sólo tiene consecuencias devastadoras para el paciente, sino que también es un desperdicio de los recursos sanitarios. Un diagnóstico temprano de la IDP resulta en menores costos de salud.
- El tratamiento de las IDPs es seguro y efectivo.

b) Ideas principales contenidas en cada Principio

Los elementos esenciales necesarios para conseguir un marco ideal para el diagnóstico y cuidado de las IDPs se pueden resumir a continuación.

1. PRINCIPIO 1: El papel de los centros especializados

- Varios países tienen centros nacionales especializados o una red de dichos centros para proporcionar instalaciones de diagnóstico y manejo de las varias IDPs.
- Los centros inmunológicos especializados proporcionan unas instalaciones de diagnóstico y acceso a terapias, servicios multidisciplinarios con experiencia y formación de personal para unos mejores resultados clínicos a nivel mundial.
- Existen tecnologías fiables para el cribado neonatal y han comenzado a ser utilizadas para las inmunodeficiencias combinadas severas.
- Una transición planificada de los cuidados a los pacientes con IDPs (de la infancia a la clínica de adultos) es una buena inversión para el futuro del paciente pero que generalmente se pasa por alto. Dicha transición planeada es esencial

y un medio costo efectivo para asegurarse de una adherencia adecuada al tratamiento y evitar así daños futuros.

- Las redes profesionales establecidas deberían ser reconocidas, formalizadas y adoptadas por los proveedores nacionales de servicios de salud, sean gobiernos o compañías aseguradoras. Estas redes también son usadas para responder a las preguntas de médicos individuales con una experiencia limitada en IDPs.
- Los programas de formación para trabajadores de la salud aumentan el reconocimiento y gestión de los pacientes con IDPs.

2. PRINCIPIO 2: La importancia de los registros

- Los registros nacionales establecidos en más de 20 países son herramientas muy útiles para obtener indicadores epidemiológicos, posibilitando el desarrollo de planes para la asignación de terapias y asegurando el apoyo al desarrollo de nuevos tratamientos.
- En países sin redes nacionales de investigación clínica, las IDPs tienen una prevalencia baja debido a las altas tasas de infra-diagnóstico.
- Los registros nacionales e internacionales proporcionan datos de los amplios números de pacientes con enfermedades poco frecuentes. Estos registros incluyen el registro pan-europeo ESID, y registros continentales en América Latina (LASID) y norte América (USIDNET) y otros en desarrollo como en África (ASID), Asia (SEAPID y APSID) y Oriente Medio.

3. PRINCIPIO 3: Necesidad de colaboración internacional para la investigación científica.

- Las redes nacionales e internacionales son esenciales para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y de diagnóstico, así como para el registro de los datos del paciente.
- Las redes internacionales favorecen el reclutamiento de pacientes para estudios clínicos sobre nuevas terapias y la identificación de nuevos genes asociados a ciertas enfermedades, elementos esenciales para la obtención de un diagnóstico temprano.

4. PRINCIPIO 4: El papel de los grupos de pacientes

- Las organizaciones de pacientes son grupos de interés cada vez más relevantes en los procesos de toma de decisiones políticas y sanitarias.
- Las organizaciones de pacientes nacionales efectivas proporcionan consejo, formación y apoyo a los pacientes, a sus familias y a los proveedores de servicios médicos.
- Los grupos de pacientes son muy activos en la recogida de datos clínicos y participando en la gestión de los registros, lo que ayuda a guiar las decisiones relacionadas con su salud.

5. PRINCIPIO 5: Manejo y opciones de tratamientos de las IDPs.

- Es necesario un aumento en la concientización de la sociedad, los profesionales de la salud y los gobiernos para que los pacientes puedan tener acceso a mejor

información, cuidado médico y decisión sobre los tipos de tratamiento.

- Hay un tratamiento disponible para la mayoría de IDPs, dependiendo del tipo fallo inmune.
- La terapia de remplazo con inmunoglobulinas (Ig) es absolutamente necesaria para el tratamiento de la mayoría de los pacientes con IDPs – algunas veces de manera transitoria hasta que un trasplante de médula ósea se realice, aunque para la mayoría de pacientes la terapia con Ig es para toda la vida.
- No hay una alternativa terapéutica para la mayoría de IDPs, por lo que la terapia de Ig debería ser priorizada para los pacientes con IDPs. Estas terapias se basan en productos derivados del plasma humano y no pueden ser desarrolladas por tecnología recombinante, puesto que toda la gama de anticuerpos es necesaria.
- Las terapias de Ig están incluidas en la Lista de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Es altamente deseable que todos los países tengan una amplia gama de productos de Igs puesto que no son medicamentos genéricos.
- Es necesaria una completa y adecuada implementación de la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS tanto para los adultos como para niños.
- El trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) (de la sangre periférica, del cordón umbilical o de la médula ósea) es la terapia óptima para las inmunodeficiencias severas presentes en la infancia o niñez y sin la cual los pacientes mueren en los primeros años de vida.
- El TCMH es factible y es la única terapia curativa para la mayoría de los pacientes con IDCG, con unos resultados clínicos buenos si la enfermedad es diagnosticada pronto. La supervivencia es mayor del 92% en infantes diagnosticados con IDCG en el momento del nacimiento y tratados con un TCMH.
- La terapia génica está disponible para los niños afectados por unas enfermedades muy específicas y graves (defectos en un único gen) para quienes el TCMH no está disponible. Esta terapia se encuentra en desarrollo en varios centros de expertos.
- La terapia enzimática o los factores de crecimiento están disponibles para unas enfermedades seleccionadas, este tipo de terapias huérfanas requieren un desarrollo mayor.
- La terapia inmunológica es una parte importante del tratamiento para algunas IDPs, pero la inmunosupresión en el contexto de las inmunodeficiencias es un desafío clínico.
- Hay bebés y niños que sobreviven a IDPs graves con o sin TCMH, por lo que los servicios de transición de la adolescencia a la edad adulta resultan cruciales.
- Los pacientes con IDPs pueden necesitar medicina de emergencia por lo que cada paciente debería tener un plan de tratamiento individualizado (incluyendo la tarjeta de salud de emergencia), detallando la gestión de las emergencias comunes a su tipo de inmunodeficiencia, así como un plan de cuidados individualizado.

6. PRINCIPIO 6: Gestión de diagnóstico y tratamiento de IDPs en todos los países

- El TCMH o la terapia génica para las IDPs requieren de gestión especialista y sólo deberían ser dispensados en instalaciones especializadas; los mejores resultados se obtienen en pacientes derivados de manera temprana antes de que las infecciones se desarrollen.
- El tratamiento de las infecciones en los pacientes inmunodeficientes es algo complejo, a menudo mediante uno o más agentes antimicrobianos de amplio espectro y por periodos de tiempo prolongados.
- La terapia inicial de reemplazo con Igs se empieza bajo la supervisión en un centro médico con personal especializado, aunque una vez los pacientes reciben formación, las infusiones auto-administradas en casa han demostrado ser seguras, costo-eficientes y suponen una menor interrupción del trabajo, la escuela o la vida familiar.

7. Conclusión

- Hacemos un llamamiento a las autoridades de salud internacionales y nacionales para que se unan a nosotros y tomen medidas firmes y decisivas para asegurar que las personas con IDPs sean diagnosticadas tan pronto como sea posible y tengan un acceso a tratamientos seguros, accesibles y eficientes que permitan salvar vidas, así como a tratamientos óptimos en todo el mundo.
- Nos adherimos a estos principios anteriormente mencionados, como elementos para la provisión de cuidados para pacientes con IDPs, que deberían estar disponibles y ser implementados en cada país. Estos incluyen centros especializados, registros de IDPs, acceso a servicios de diagnóstico y tratamiento, necesidad para un acceso continuado a todos los tratamientos incluidas las terapias con Igs y el TCMH, y consideraciones importantes para los países en desarrollo.

III. Uso de los Principios en su país

a) Introducción

La situación de los pacientes que viven con una IDP varía enormemente de un país a otro. Las prioridades de estos pacientes serán por tanto distintas, dependiendo de dónde vivan. Este paquete de implementación invita a las organizaciones nacionales de pacientes a reflexionar cuidadosamente en sus estrategias nacionales/regionales y, en base a esto, usar los principios expuestos en "*Principios esenciales para el cuidado de las inmunodeficiencias primarias (IDPs)*" para optimizar el acceso a un diagnóstico temprano y al cuidado en su región.

- Ejemplo: Priorización de los Principios dependiendo de la experiencia de la organización de pacientes en cuestión.

Una organización de pacientes recién creada en un país de renta media tendrá unas prioridades muy diferentes a una organización de pacientes con IDPs ya establecida.

- La recién creada organización de pacientes puede decidir que su primera prioridad es incrementar el conocimiento entre los profesionales de la salud y el acceso al tratamiento y cuidado. En este caso, el grupo de pacientes podría centrarse para sus primeras comunicaciones en los especialistas de la salud y así asegurarse de que éstos conocen cuales son las opciones para el manejo y cuidado de las IDPs (Principios 4 y 5).
- La organización de pacientes con IDPs ya establecida puede decidir ayudar y apoyar la consolidación de un registro nacional de IDPs y colaborar con los expertos nacionales en la promoción del cribado neonatal para las inmunodeficiencias combinadas severas (IDCG) (centrándose en los Principios 1 y 2).

- Ejemplo: mejorar los niveles de tratamiento y cuidado para los pacientes con IDPs.

En algunos países, los pacientes con diferentes IDPs no tienen problemas de acceso a las terapias que necesitan para su IDP particular. Sin embargo, en otros países, el acceso al nivel correcto de la terapia de reemplazo con inmunoglobulinas puede ser un gran desafío. Los objetivos de cada organización de pacientes variarán por ello, dependiendo de la situación específica en el país.

- Algunas organizaciones de pacientes pueden querer centrarse en colaborar con los profesionales de la salud para establecer buenos servicios de transición de la niñez a los servicios para adolescentes y de ahí, a los servicios de adultos.
- En países donde el acceso a las cantidades de inmunoglobulinas adecuadas y prescritas supone ya un desafío, puede que las organizaciones de pacientes prefieran centrarse en este aspecto específico y asegurarse de que los pacientes tienen acceso a la terapia prescrita en términos de cantidad y de frecuencia.
- Otras organizaciones de pacientes puede que prefieran desarrollar relaciones y redes internacionales para asegurar que aquellos pacientes que necesiten un trasplante de células madre hematopoyéticas puedan recibirlo en otros países.

- Ejemplo: estructurar una campaña de incidencia política para promover el cribado neonatal de la IDCG.

La IDCG es un grupo de enfermedades mortales debido a infecciones sistémicas severas que se desarrollan en el primer año de vida. Los programas de cribado neonatal han sido reconocidos como elementos esenciales en el diagnóstico y tratamiento tempranos. En países con programas establecidos de cribado

neonatal, las organizaciones de pacientes pueden considerar el desarrollo de campañas para la inclusión de la IDCG en el listado de enfermedades cribadas en el momento del nacimiento.

- Para desarrollar dichas campañas, las organizaciones de pacientes podrían considerar si los métodos de cribado utilizados para otras enfermedades podrían ser usados para la IDCG (por ejemplo, la espectrometría de masas en tándem) o si se necesitaría su introducción en el país (Principio 1).
- Una segunda etapa a considerar en las campañas de incidencia política sería el análisis de si el país tiene la capacidad de tratar a los recién nacidos con IDCG mediante TCMH o terapia génica (Principio 5). Si no existen instalaciones de TCMH, debería determinarse si se pueden establecer relaciones con países que dispongan de esta técnica y si dicho tratamiento podría realizarse por expertos en esta materia (Principio 3).
- Una vez que los aspectos médicos y técnicos han sido considerados, la organización de pacientes debería analizar el contexto político para desarrollar la mejor táctica. Si el país no dispone de un programa de cribado neonatal, se debería de lanzar una campaña diferente que la de un país con un programa ya consolidado. Para tener una mejor comprensión de la situación, podría considerarse la posibilidad de ponerse en contacto con la sociedad nacional de cribado neonatal si esta existe, o con expertos pediátricos para entender mejor la existencia de colaboraciones con otros países.

b) ¿Qué son datos de apoyo?

Cuando presentamos información a aquellos que toman decisiones o a representantes de grupos de interés, necesitamos ejemplos básicos que ilustren los argumentos dados. Esto se debe a que el interlocutor no sabe, a menudo, mucho sobre las IDPs, los pacientes con IDPs o las organizaciones de pacientes con IDPs.

- Ejemplo: un representante de pacientes está en una reunión con un funcionario del ministerio de salud y busca asegurarse que los pacientes con IDPs en su país tienen acceso a todas las inmunoglobulinas autorizadas en el país. En este sentido, no es lo mismo decir:
 - El Ministerio debe asegurarse de que los pacientes con IDPs en nuestro país tienen acceso a la gama más variada de inmunoglobulinas.
 - En nuestro país, hay autorizadas 7 inmunoglobulinas diferentes. En mi hospital, el número de tratamientos disponibles se reduce de 5 a 2 por razón de medidas de contención del gasto. Mi cuerpo no tolera estos dos productos tan bien como aquél que solía recibir y por ello sufro de efectos secundarios que van desde migrañas a náuseas y necesito quedarme en casa al día siguiente a recibir la infusión.

Aportar ejemplos para apoyar un mensaje es muy bien recibido por quienes toman decisiones políticas, las autoridades sanitarias o las compañías de seguros. Demuestra que los argumentos están basados en ideas concretas y también ayuda al interlocutor a entender la situación en el país.

Ejemplos personales o basados en la vida diaria son apreciados, pero necesitan ser fáciles de entender y basados en hechos que pueden ser contrastados posteriormente por el interlocutor.

Para elaborar estos datos de apoyo, puede ser ayudado por su médico, especialista, enfermera o miembros de su organización de pacientes con IDPs. La idea es juntar el mayor número de datos posible para describir la situación de los pacientes con IDPs y sus familias en su vida diaria.

c) Ejemplos de datos de apoyo

Las IDPs siguen sin estar reconocidas y no son diagnosticadas adecuadamente en muchos países:

- En nuestro país, tenemos muchos pacientes que han sido diagnosticados correctamente tras X años.
- En nuestro país, tenemos el caso de un/una paciente que sufrió, en X años, un número Y de [neumonías u otras infecciones potencialmente mortales].

Importancia de un diagnóstico temprano:

- Casos graves de IDPs, si no son diagnosticados, pueden llevar a órganos dañados que requerirá, con el tiempo, de un trasplante.
- Tome un ejemplo real de un paciente que haya sufrido numerosas hospitalizaciones y/o intervenciones antes de ser diagnosticado e intente poner un precio a dichas intervenciones. Por ejemplo, un paciente que padezca hipergammaglobulinemia y haya tenido 3 hospitalizaciones por causa de una neumonía recurrente, haya sido prescrito un tratamiento erróneo (por ejemplo: suplementos de hierro, inyecciones vitamínicas, etc.), haya estado X número de días de baja. Intente buscar datos oficiales sobre los costos de cada intervención que el paciente haya sufrido por culpa de un diagnóstico tardío o un mal diagnóstico para demostrar a su interlocutor (políticos, autoridades pagadoras, etc.) un dato real con el que se pueda identificar.
- Se ha demostrado que las terapias de reemplazo con de Ig son costo-efectivas en la prevención de hospitalizaciones y visitas a las urgencias, de visitas imprevistas a los médicos, de tratamientos antibióticos caros y de inasistencias al colegio o al trabajo¹.

Niveles de tratamiento óptimos con terapia de sustitución de Ig:

- De acuerdo con los protocolos internacionales, la dosis mensual de Ig de 300-600 mg/kg debería ser administrada por vía intravenosa cada 3 ó 4 semanas o

¹ Principles of Care, page 6.

lo que corresponda a la vía subcutánea una/dos veces por semana.

- ¿Se han producido en tu país medidas de contención del gasto que hayan llevado a una reducción de las dosis en tu tratamiento con Igs?

Acceso a una amplia gama de terapias de Igs:

- La Organización Mundial de la Salud considera como medicinas esenciales para el tratamiento de las inmunodeficiencias primarias las siguientes inmunoglobulinas:
 - Administración intramuscular: solución proteínica al 16%.
 - Administración intravenosa: solución proteínica al 5% o al 10%.
 - Administración subcutánea: solución proteínica al 15% o al 16%.
- ¿Cuántas Igs están disponibles en su país para su tratamiento?
- En [SU PAÍS], hay X productos de Igs diferentes autorizados:
 - ¿Cuántos productos están disponibles para su tratamiento habitual?
 - ¿La administración / receta de estos productos ha sufrido cambios debido a medidas de recorte del gasto?
- Hoy en día, hay productos de Igs que pueden ser administrados por vía intravenosa y subcutánea, pudiendo ser esta última auto-administrada en casa – ¿es esto posible en [SU PAÍS]?

Reconocimiento de las IDPs como una indicación prioritaria para la terapia de Igs:

- ¿Se han producido cortes en el suministro de Igs en su país en los últimos años?
- Si es el caso, ¿se reconocen a las IDPs como una indicación prioritaria para recibir la terapia de Igs?

El lugar de administración las Igs debe estar adaptado a la terapia en sí y a las necesidades del paciente.

- La terapia de Ig puede ser recibida en un centro especializado, en el hospital local o en casa. ¿Se encuentran estas opciones disponibles en su país?

Trasplante de células madre hematopoyéticas:

- El trasplante de células madre hematopoyéticas (provenientes de la sangre o de la médula ósea) es la única cura para las IDPs más graves y que pueden resultar fatales. ¿Se encuentra este tipo de trasplante disponible en su país? Si no es así, ¿facilita su país (mediante el reembolso de los gastos del tratamiento, proporcionando información, etc.) que los pacientes con IDPs puedan viajar a otro país para recibir este tratamiento?

Medidas antimicrobianas adicionales:

- Para algunos tipos de IDPs, se pueden prescribir medidas antimicrobianas en base profiláctica contra las infecciones. ¿El sistema sanitario de su país incluye estos antimicrobianos dentro de los sistemas de reembolso?

Tratamientos inmunológicos y otros tratamientos:

- Algunos pacientes con IDPs con unas complicaciones específicas requieren de agentes anti-inflamatorios, agentes inmunodepresores o suplementos nutricionales. ¿Estos pacientes tienen acceso a estos tratamientos en su país?

Terapia génica:

- La terapia génica es una técnica altamente especializada que no se encuentra disponible en todos los países. Si no se encuentra disponible en su país, ¿las autoridades sanitarias permiten a los pacientes con necesidad de esta terapia viajar a otros países para recibirla?

Vacunas:

- ¿Considera que hay suficiente concienciación entre los facultativos sobre la importancia de no administrar vacunas vivas atenuadas a una mayoría de pacientes con IDPs?

Una concepción comprensiva y holística del paciente:

- En su país, ¿los pacientes con IDPs tienen acceso a expertos que gestionen su tratamiento y hagan un seguimiento de la gestión de su enfermedad de acuerdo con la situación personal de cada paciente?

Medicina de emergencia:

- ¿Los pacientes con IDPs en su país, especialmente aquellos con deficiencias complementarias, tienen acceso a la terapia de emergencia correcta? ¿Disponen de un plan de gestión para emergencias adaptado a su situación particular?

IV. Volver atractiva la información impresa – creación de infografías

Después de la ardua tarea de desarrollar un discurso conciso, a menudo tendemos a olvidar que la presentación de la información debe ser pensada tanto como la información misma. Cuanto más atractiva resulte la presentación, más atención se le prestará y el mensaje se grabará más en el receptor.

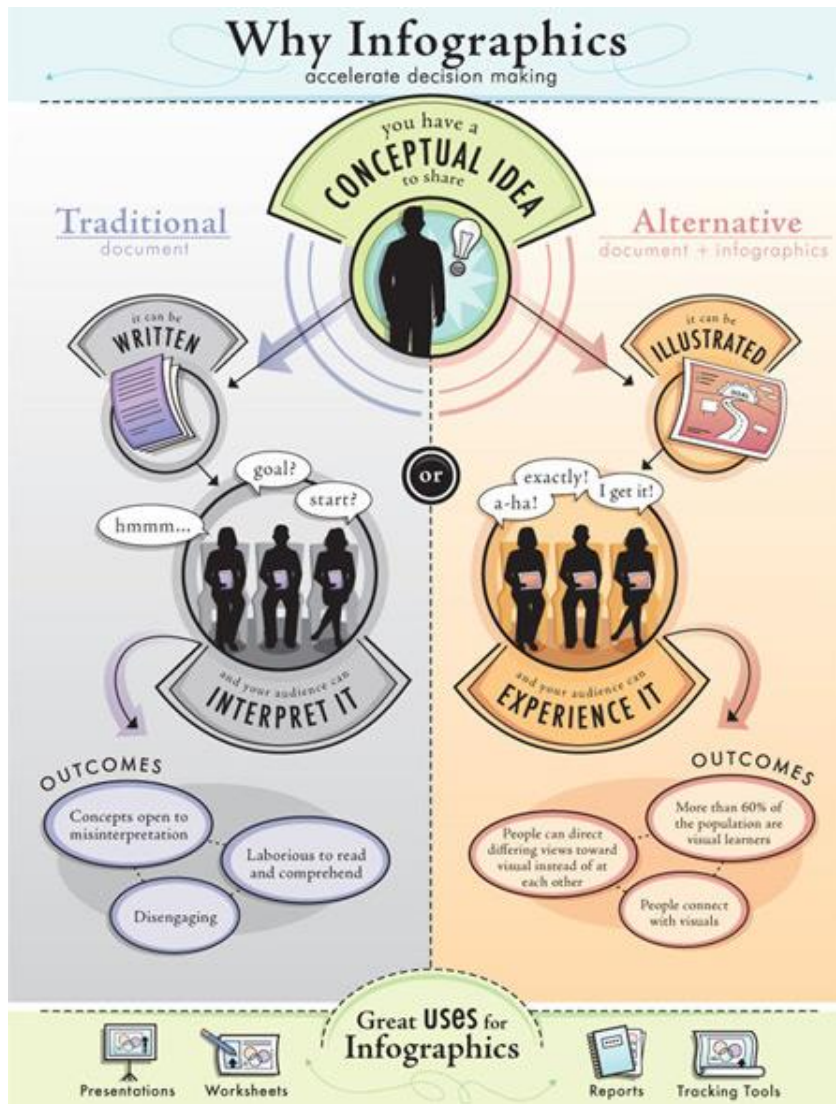
En los últimos años, las infografías se han vuelto muy populares para la representación de información compleja de manera simple y concisa. Esta sección busca explicar qué son las infografías, cómo usarlas y proporcionar ejemplos de cómo pueden ser utilizadas.

a) Introducción a las infografías

Una infografía es una compilación gráfica de información de manera simple, clara, precisa y comprensible.

Las infografías son muy útiles para comunicar información demasiado compleja y larga

para transmitirla de manera escrita. La infografía incluida a continuación lo explica de manera simple [en inglés].



Fuente: <http://www.designinfographics.com/> (consultada el 1 de septiembre de 2015)

Tal y como muestra la infografía mostrada más arriba, cuando se presenta la información de manera gráfica, el lector tiende a captar el mensaje más rápidamente y con menos esfuerzo.

b) ¿Cuándo usar infografías?

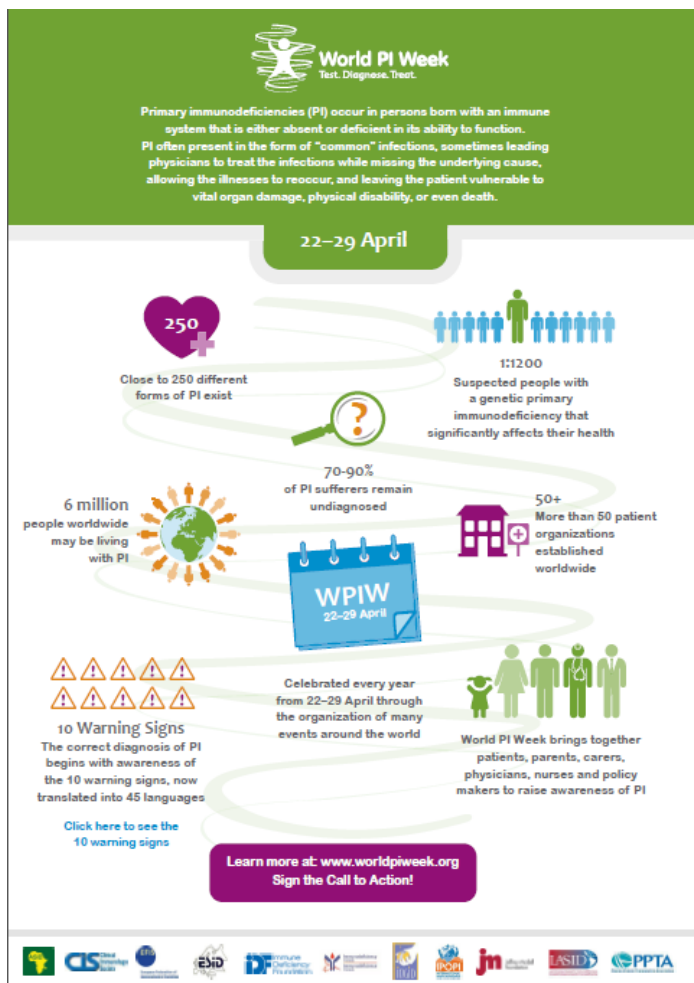
Las infografías son herramientas muy útiles que pueden ser usadas en muy variadas ocasiones por las organizaciones de pacientes para diseminar su mensaje de manera rápida y sencilla.

➤ **Introducción a las IDPs**

Las IDPs son enfermedades complejas que necesitan ser explicadas de manera adecuada para evitar malentendidos y confusiones con otro tipo de enfermedades (como el VIH o las enfermedades autoinmunes). Las infografías pueden ayudar a presentar la información de manera simple y clara. Las situaciones en las que se pueden usar infografías para describir las IDPs son:

- Para una audiencia amplia: en la página web / Facebook de la organización para presentar a una gran audiencia lo que son las IDPs.
- Para una audiencia media: como en una conferencia.
- Para una audiencia pequeña: en una reunión con un político, autoridad pagadora o un trabajador social.

Independientemente de la audiencia, el objetivo de la infografía es de asegurarse que el interlocutor /los interlocutores entiendan información compleja en un periodo corto de tiempo.



Esta infografía ha sido preparada dentro de la campaña de la Semana Mundial de Inmunodeficiencias Primarias 2015.

Fuente: Página web de la Semana Mundial de las IDPs. Disponible en: <http://www.worldpiweek.org/> (consultada el 1 de septiembre de 2015)

➤ **El tipo de apoyo que los pacientes con IDPs necesitan: efectos de la enfermedad y opciones terapéuticas**

Pacientes con IDPs requieren apoyo además del puramente médico. Cuando se desarrolla una campaña para un mayor apoyo destinada a políticos o autoridades presupuestarias, muchas organizaciones de pacientes se encuentran con una larga lista de necesidades que precisan de solución. El uso de una infografía puede simplificar largas explicaciones y ayudar a presentar la información de una manera simple, refinando el mensaje y ayudando al interlocutor a tener una visión más clara de todos los ámbitos involucrados.

Para ilustrar las posibilidades que aporta una infografía, hemos recurrido a otro campo: el cáncer. La organización Cancer Treatment Centres of America ha creado infografías muy directas e informativas sobre los diferentes tipos de cáncer.

El ejemplo que se incluye a mano derecha proporciona en una infografía la información más importante sobre el linfedema, una condición compleja que afecta a varios órganos y que requiere una aproximación holística – como las IDPs. En esta infografía se puede encontrar en la parte inferior del documento, información sobre la prevención y el tratamiento que los pacientes con linfedema necesitan, así como las opciones quirúrgicas.

Managing and treating LYMPHEDEMA

Cancer Treatment Centers of America

Lymphedema is a chronic condition that impacts a number of cancer patients, especially those who have lymph nodes removed or damaged as part of their treatment. While lymphedema can be painful, even debilitating in some cases, the condition can be managed, prevented and, in some cases, reversed.

WHAT IS LYMPHEDEMA

- ▶ Lymphedema is swelling that results from excess buildup of fluid under the skin, most often in the arms and/or legs.
- ▶ The swelling is most commonly caused by the removal of or damage to the lymph nodes, creating a blockage that prevents fluid from draining sufficiently.
- ▶ The greater the number of lymph nodes affected, the higher the risk for developing lymphedema.

The condition can be caused by:

- Cancer tumors or lesions that cause blockages of the lymph system
- Infection and/or injury to the lymphatic vessels
- Inflammation or scarring
- Surgery and/or radiation therapy to treat cancer
- Temporary loss of lymphatic function
- Recurrence or spread of a tumor to the lymph nodes
- Blood clot blocking a vein

Who does lymphedema affect?

- ▶ The condition is most commonly associated with breast cancer patients, since the surgical removal of lymph nodes and the use of radiation therapy are common treatments to prevent breast cancer from spreading to nodes under the arm.
- ▶ But lymph nodes are also found in other parts of the body, such as the neck, abdomen and groin. That's why lymphedema affects both men and women and can result from treatment for other cancers, such as:
 - Prostate cancer
 - Gynecological cancers
 - Lymphoma
 - Melanoma
 - Head and neck cancers

Stages of progression

Lymphedema occurs in four stages, the last three of which are active:

- STAGE 0 (latency):** The transport capacity of the lymphatic system is reduced due to a mechanical dysfunction caused by trauma such as surgery, radiation or missing lymph nodes, but swelling isn't visible.
- STAGE 1 (mild):** Some swelling becomes noticeable.
- STAGE 2 (moderate):** The tissue starts to harden.
- STAGE 3 (severe):** The tissue is harder, and the affected limb becomes very large and swollen, a condition known as lymphostatic elephantiasis.

PREVENTION & TREATMENT

With early diagnosis and proper care and treatment, lymphedema may be prevented or controlled, and with surgical options available to some patients, possibly even reversed.

PREVENTING LYMPHEDEMA: If a cancer patient is deemed at risk for lymphedema, a number of options may be recommended to keep the condition at bay, including:

- A sentinel lymph node biopsy prior to surgery to identify lymph nodes for removal, while helping to preserve remaining lymph nodes
- Gentle range-of-motion exercises, massage, skin care, light exercises and education techniques to stimulate the lymphatic system
- Compression bandages, pumps or garments (e.g. sleeves, stockings) to help prevent additional fluid from accumulating in the tissue

MANAGING LYMPHEDEMA: Once signs of lymphedema appear, steps can be taken to manage the symptoms and prevent them from progressing. Options include:

- Compression bandages, pumps or garments (e.g. sleeves, stockings) to help prevent additional fluid from accumulating in the tissue
- Lymph drainage therapy: This specialized massage technique is designed to activate the pumping action of your lymphatic system. The pumping action reduces and, in some cases, prevents fluid buildup.
- Le Duc manual lymph drainage: This option employs a combination of manual lymph drainage with multi-layer bandaging and a compression pump, to clear excess lymphatic fluids from the body by activating the pumping action of the lymphatic system.

SURGICAL OPTIONS:

After non-surgical therapeutic approaches have been exhausted, two state-of-the-art surgical options may also be available to treat lymphedema.

- Vascularized lymph node transfer surgery: This is an intricate microsurgical procedure used to treat patients with advanced lymphedema affecting the skin tissue in the arms or legs. Plastic surgeons transfer working lymph nodes from another part of the body, typically the upper groin or lower abdomen, to the damaged site. The existing blood vessels supplying the nodes are then divided and connected at the site the lymph nodes are needed. Reverse lymphatic mapping is used to reduce the chance of lymphedema occurring in the areas where lymph nodes were harvested.
- Lymphaticovenular bypass surgery: This is an intricate super-microsurgical procedure used to treat patients with mild to moderate lymphedema. The plastic surgeons perform the surgery by locating damaged lymphatic vessels directly beneath the skin in the affected area of the body. Then the surgeons redirect, or shunt, fluid from damaged lymphatic vessels to neighboring tiny veins called "venules," by connecting the working segments of the lymphatic vessels to the venules to allow excess fluid to drain into the bloodstream and reduce pressure in the affected area.

©2015 Rising Tide

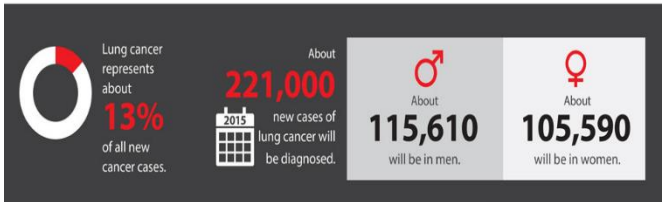
For more information, visit www.cancercenter.com/treatments/lymphedema-management/

Cancer Treatment Centers of America

Winning the fight against cancer every day.

WHAT YOU SHOULD KNOW ABOUT LUNG CANCER

Lung cancer is the second most common non-skin cancer among American men and women, after prostate cancer in men and breast cancer in women. Smoking significantly increases a person's chance of developing the disease, but people who have never smoked may develop lung cancer, too. Early diagnosis and advances in treatment mean more people can expect to beat the disease.



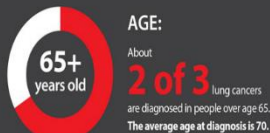
RISK FACTORS

SMOKING:

Smoking is the leading cause of lung cancer. It causes about **9 out of 10 cases** of lung cancer in men and about 8 out of 10 cases of lung cancer in women.

SECONDHAND SMOKE:

People who **inhale secondhand smoke** are **exposed** to the same cancer-causing agents as smokers.



EXPOSURE TO RADON GAS: Radon is a colorless, scentless radioactive gas found in some homes. **Radon exposure is a leading cause of lung cancer.**

EXPOSURE TO ASBESTOS OR OTHER POLLUTANTS: Carcinogenic chemicals in the workplace increase lung cancer risk, especially if you smoke.

DIETARY SUPPLEMENTS: Taking beta carotene supplements increases lung cancer risk, especially in smokers who smoke one or more packs a day.

Fuente: Cancer Treatment Centers of America. Disponible en: <http://www.cancercenter.com/~media/Images/Others/Misc/Lung-Cancer-infographic.jpg> (consultada el 2 de octubre de 2015)

Esta infografía ha sido partida en dos mitades para facilitar su lectura.

TREATMENT OPTIONS

Most lung cancers are treated with surgery, chemotherapy or radiation therapy, or a combination of the three. Targeted therapy is an important advancement because it treats the cancer by zeroing in on a specific gene mutation in tumor cells. A well-rounded treatment plan can include interventional pulmonology procedures for diagnosis, treatment and symptom relief.



Surgery

For lung surgery, or thoracotomy, a surgeon makes an incision in the side of the chest and spreads apart the ribs to be able to remove cancerous tissue. Common types of lung cancer surgery are:

- **Wedge resection and segmentectomy:** Removal of cancerous tissue from the lung. In cases where more tissue is removed, the thoracotomy procedure is called a segmentectomy.
- **Lobectomy:** Removal of an entire lobe from the lung. The right lung has three lobes and the left lung has two.
- **Pneumonectomy:** Removal of an entire lung.
- **Video-assisted thoracic surgery (VATS):** A minimally invasive technology used to perform a lobectomy or wedge resection without opening up the chest. The surgeon removes cancerous tissues using images from a camera and small surgical instruments inserted into the chest.



Chemotherapy

Lung cancer chemotherapy treatments are used in three primary ways:

- **Neoadjuvant or primary systemic lung cancer chemotherapy:** Used before surgery to destroy cancer cells.
- **Adjuvant chemotherapy:** Used after surgery or radiation therapy to target cancer cells that were not removed during lung cancer surgery. It helps prevent the cancer from spreading to other parts of the body.
- **Systemic chemotherapy:** The circulation of chemotherapy drugs through the bloodstream to cancer cells through the body. Mainly used to treat locally advanced or metastatic lung cancer.



Radiation therapy

There are two primary types of radiation therapy for lung cancer:

- **External beam radiation therapy (EBRT):** Delivers high doses of radiation to lung cancer cells from outside the body, using a variety of machine-based technologies.
 - **High dose rate (HDR) brachytherapy:** Delivers high doses of radiation from implants placed close to or inside the tumor(s) in the body.
- These advanced radiation therapy techniques can target the tumor while sparing healthy tissue. Advanced radiation therapy technologies include the CyberKnife® VSI™ Robotic Radiosurgery System, TomoTherapy™ and TrueBeam™.



Genomic testing

It examines a tumor at the genetic level to identify DNA alterations that are driving the growth of cancer. These findings help oncologists better understand what caused the tumor and tailor treatment options to the patient. Genomic testing is part of the standard care for patients with non-small cell lung cancer.



Targeted therapy

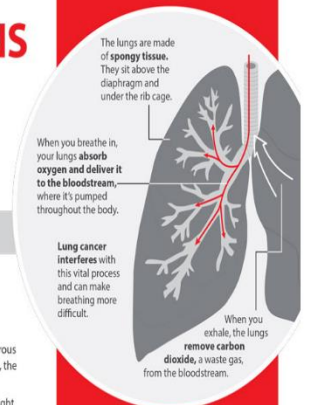
Attempts to prevent cancer cells from dividing or to destroy cancer cells directly. As an example, Iressa™ (gefitinib) and Tarceva™ (erlotinib) are two targeted drugs used for patients with non-small cell lung cancer whose tumor cells have a specific gene mutation. The goal of targeted therapy is to interfere with specific molecules involved in tumor growth. Targeted therapy is a type of chemotherapy, but targeted drugs do not affect all cells in the body as chemotherapy does. They are typically used for advanced lung cancers, either with chemotherapy or alone.



Interventional pulmonology

Used to diagnose lung cancer, treat tumors and relieve symptoms that limit breathing or cause pain. It addresses four primary areas:

- **Central airway obstruction:** Advanced techniques are used to locate and clear central airway obstructions.
- **Advanced airway diagnostics:** Imaging technology is used to identify the cause of symptoms such as wheezing, coughing and labored breathing.
- **Pleural effusion:** Minimally invasive techniques are used to remove excess fluid buildup and restore more comfortable breathing.
- **Treatment-related side effects:** Procedures are used to treat symptoms, and to distinguish between a side effect of treatment and the progression of the cancer.



UNDERSTANDING THE DISEASE

There are two main types of lung cancer: small cell lung cancer (SCLC) and non-small cell lung cancer (NSCLC). Both are classified according to cell size and type. Treatment options will differ based on the type of lung cancer.

SMALL CELL LUNG CANCER

Tends to be more aggressive and spread more rapidly than NSCLC. There are two stages of small cell lung cancer: limited and extensive.

The stage of small cell lung cancer will be determined during the testing and staging process.

NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Accounts for nearly **9 out of every 10** cases. There are three main types NSCLC:



- **Squamous cell:** It accounts for about 30 percent of all non-small cell lung cancers and is generally linked to smoking. It's found centrally in the lung.
- **Adenocarcinoma:** It's the most common form of lung cancer, accounting for 30-35 percent of all lung cancers and about half of all non-small cell lung cancers. It is found in the outer region of the lung.
- **Large-cell undifferentiated carcinoma:** It grows and spreads quickly, and usually accounts for 10-15 percent of all cases. It can be found anywhere in the lung.

Common lung cancer signs and symptoms:

- A persistent cough that doesn't go away or changes to a chronic "smokers' cough" with more coughing and pain
- Coughing up blood
- Shortness of breath, wheezing or noisy breathing
- Loss of appetite
- Fatigue
- Recurring infections, such as bronchitis or pneumonia

PREVENTION AND SCREENING GUIDELINES

PREVENTION

Be smoke-free: Don't smoke and avoid second-hand smoke. Damaged lung tissue gradually repairs itself after smokers quit.

Reduce radon exposure: Have your home tested and, if needed, treated.

Eat a healthy diet: Research suggests that a diet high in fruits and vegetables may help prevent lung cancer.

SCREENING

Low-dose CT scans are recommended for current and former smokers ages 55-74 and who have a smoking history of at least 30 pack-years. (One pack a day for 30 years, two packs a day for 15 years, etc.)

For more information, visit www.cancercenter.com/lung-cancer/

c) ¿Qué es necesario para crear una infografía?

➤ Selección del mensaje adecuado

El contenido de la infografía dependerá del mensaje final que se quiera expresar. Es imprescindible pensar primero en el mensaje, antes de desarrollar el contenido, para así tener una comunicación más centrada.

Ejemplo: ¿Está la infografía destinada a presentar lo que son las IDPs? ¿Trata de una campaña para tener acceso a tratamientos de manera regular?



➤ Selección de la información correcta

Una vez que el mensaje principal ha sido elegido, necesita ser apoyado. Para ello, la selección de ideas principales y la ilustración de la misma mediante datos de apoyo es esencial. Este proceso no es tan complicado como parece, puesto que las ideas estarán contenidas en el documento de los Principios esenciales para el cuidado de las IDPs y las organizaciones nacionales sólo tienen que pensar en ejemplos concretos derivados de su vida diaria para explicar las ideas.

➤ Atraer la atención del lector

Una vez seleccionados el mensaje principal y el contenido de la infografía, la siguiente etapa consiste en hacer la información más atractiva. Existen varias herramientas en internet que permiten crear infografías de manera gratuita.

ANEXO I – Ejemplos de informes de situación

IPOPI position statement on blood donation by MSM¹

The International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI) considers the issue of blood donation and men having sex with men (MSM), as a safety and risk management issue rather than a social or political debate. IPOPI strongly believes that blood donation safety is paramount for patients receiving blood and plasma derived medicinal products (PDMPs) and should be the first principle guiding blood donation legislation and policy.

IPOPI is the global organisation representing patients living with Primary Immunodeficiencies (PIDs), a large group of more than 250 chronic and rare diseases in which the immune system or parts of the immune system do not function correctly. A large majority of PID patients (around 70%) need to have access to immunoglobulin replacement therapy regularly on a prophylactic basis. Immunoglobulins are PDMPs that PID patients need throughout their entire life to be able to fight infections. Patients with PIDs, as well as other patients requiring PDMPs, need to be ensured that the products they receive have the highest standards of safety and that decisions on donor deferrals are based on science and accurate scientific data.

Deferrals for MSM were put in place in the 1980s by many national health agencies all over the world as a result of the HIV transmissions through blood transfusions in the 1970s. Since then, more deferrals have been established to ensure that blood and blood-products/PDMPs recipients receive safe products including deferral of people who have resided in the UK between 1980 and 1996 (to avoid possible risks of vCJD), UK residents, persons with haemophilia and their partners, people who have been sexually active in parts of the world where HIV and AIDS are widespread. These deferrals do not assess individually the persons pertaining to these groups, but are established on the basis of evidence-based criteria that are reviewed periodically.

We consider that the safety of blood and eliminating the risks for recipients to contract infectious diseases such as HIV, Hepatitis B or C through blood products, PDMPs and blood donations is paramount. Policy changes need to be supported by scientific data showing that a change would not present an increased risk for the safety of recipients. IPOPI strongly believes that national decisions around changes to any type of blood donor deferral policies should always be based on a risk assessment based on scientific evidence and should be devoid of political or social pressures.

IPOPI is willing to discuss and consider new approaches to donor screening and deferral policies if they can ensure that the safety of blood products and PDMPs will remain at the highest level for patients whose lives depend on these treatments.

¹ MSM: Men having sex with men

INTERNATIONAL PATIENT ORGANISATION FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES
 IPOPI is a charity registered in the UK. Registration No. 1096005
 Pitsea, Main Road, Downery, PL11 3LE, United Kingdom.
 Executive Office: Tel: (+351) 21 407 5720 Fax: (+351) 21 090 0272 e-mail: info@ipopi.org website: wwwipopi.org

Fuente: [Página web de IPOPI](#)



The global organisation working to improve the quality of life for people with primary immunodeficiencies.

8 May 2012

IPOPI POSITION STATEMENT

Access to Immunoglobulin Therapies for patients living with a Primary Immunodeficiency

This statement is intended to provide a summary of IPOPI's position with regards to the importance of ensuring access for patients living with a primary immunodeficiency (PID) to the best suited immunoglobulin (IG) replacement therapy, as selected and prescribed by their physician. IPOPI is concerned by recent developments in several countries that may restrict access to the best suited IG therapy for individual patients.

IG therapies are life saving therapies for PID patients with life-long, chronic conditions. They are listed for the treatment of primary immunodeficiencies on the World Health Organisation (WHO) list of essential medicines.

Immunoglobulins are biological therapies derived from human plasma. IG replacement therapy is the most important treatment for a majority of PIDs, as it helps to protect patients against a range of infections and to reduce autoimmune symptoms. IG replacement therapy is used to treat various PIDs, including but not limited to common variable immunodeficiency (CVID), X-linked agammaglobulinaemia (XLA), X-linked hyper-immunoglobulin M (Hyper-IGM) syndrome, Wiskott-Aldrich syndrome (WAS), severe combined immunodeficiency (SCID) and other combined immunodeficiencies. IG replacement therapy is a life-long, life-saving treatment which must be administered regularly. There is no alternative treatment to IG therapy for most immunodeficiencies.

IG therapies are not generic medicines. Each IG therapy is a unique biological medicinal product and as such IG therapies are not interchangeable. Unlike chemically-based pharmaceuticals, biological medicinal products are composed of an active ingredient derived from a biological source (human plasma in the case of IG therapies). The active ingredients are isolated using complex processes that will have an impact on the properties of the final product. It is well established that the differences in the processes used to manufacture the products will affect individual patients' tolerability, risk of adverse events, infusion rate, and potential efficacy. Factors such as the volume load, the type and concentration of the excipients used in the preparation, the protein concentration, the osmolality and osmolality, the pH and the formulation (liquid or lyophilised)

INTERNATIONAL PATIENT ORGANISATION FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES
IPOPI is a charity registered in the UK. Registration No. 1058005. Firside, Main Road, Downderry, PL11 3LE, United Kingdom.
Executive Office: Tel/Fax (+351) 21 497 5720 - e-mail: info@ipopi.org - website: www.ipopi.org



will all affect individual patient's tolerability to a given therapy.

In addition the mode of administration in some cases has an impact on how well an individual patient will tolerate a particular IG therapy. Whilst some patients may tolerate well an intravenous product but not a subcutaneous product, others may not and vice versa.

Lastly it should also be noted that the impact of a poorly tolerated IG therapy will not only affect the patient's health but will bring about significant unnecessary budgetary consequences as the patients will more likely require additional treatments (ie antihistamines, extended treatment etc); thus the importance of ensuring patients get the best suited therapy to their individual conditions and tolerability profile.

IPOPI strongly recommends that necessary measures be taken at national level to ensure PID patients can have continuous and equal access to the widest range possible of safe and effective IG therapies. Prescribing physicians should always have the flexibility to choose the most appropriate therapy for their patients.

INTERNATIONAL PATIENT ORGANISATION FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES
Firside Main Road, Downderry, PL11 3LE, UK - Tel & Fax (+44) 01503 250 998 - e-mail: info@ipopi.org - web: www.ipopi.org
IPOPI is a charity registered in the UK. Registration No. 1058005

ANEXO II – Recursos de utilidad

Hay ciertos recursos que pueden ayudar a desarrollar el contenido de las comunicaciones diarias con políticos. Este capítulo busca enumerarlos sin pretender ser exhaustivo.

➤ Explicar las IDPs

- Sección de la página web de IPOPI sobre “¿Qué son las IDPs?”:
<http://www.ipopi.org/index.php?page=about-pids>
- K Waas: The Immune System and its Deficiencies [en inglés], 2012. Puede ser solicitado a IPOPI sin cargos (pinchar aquí:
<http://www.ipopi.org/index.php?page=contact-us>)

➤ IDPs específicas

- Enfermedad granulomatosa crónica:
http://www.ipopi.org/uploads/media/publication/ENFERMEDAD%20GRANULOMATOSA%20CHRONICA_06.02.08.pdf
- Inmunodeficiencia Común Variable:
http://www.ipopi.org/uploads/media/publication/INMUNODEFICIENCIA%20COMUN%20VARIABLE_06.02.08.pdf
- Síndrome de HiperIgM:
http://www.ipopi.org/uploads/media/publication/SINDROME%20DE%20HIPERIGM_06.02.08.pdf
- Inmunodeficiencia Combinada Grave:
http://www.ipopi.org/uploads/media/publication/INMUNODEFICIENCIA%20COMBINADA%20GRAVE_06.02.08.pdf
- Síndrome de Wiskott-Aldrich:
http://www.ipopi.org/uploads/media/publication/SINDROME%20DE%20WISKOTT%20ALDRICH_06.02.08.pdf
- Agammaglobulinemia Ligada al Cromosoma X:
http://www.ipopi.org/uploads/media/publication/AGAMMAGLOBULINEMIA%20LIGADA%20AL%20CROMOSOMA%20X_06.02.08.pdf
- Autoimmunity and autoinflammation [en inglés]:
http://www.ipopi.org/uploads/IPOPI_Autoimmunity.pdf
- IDPs y trastornos gastrointestinales:
http://www.ipopi.org/uploads/WEB_IPOPI_Gi_Issues%20ES.pdf
- IDPs y enfermedades respiratorias:
http://www.ipopi.org/uploads/WEB_IPOPI_PidsAndRespissues%20ES.pdf

➤ **IDPs en números**

- Registro de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias:
<http://esid.org/Working-Parties/Registry>
- Registro Latino Americano de Inmunodeficiencias:
http://www.lasid.org/index.php?option=com_content&view=article&id=91&Itemid=72&lang=en
- Registro ASCIA de Australia y Nueva Zelanda de Inmunodeficiencias Primarias:
<http://www.immunodeficiency.org.au/>

➤ **Diagnóstico, tratamiento y cuidado para las IDPs**

- Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias:
http://www.ipopi.org/uploads/WEB_IPOPI_Diagnosis_espanhol.pdf
- Manejo del paciente después del diagnóstico:
http://www.ipopi.org/uploads/WEB_IPOPI_Management%20ES.pdf
- Tratamientos para las inmunodeficiencias primarias: una guía para pacientes y sus familias: <http://www.ipopi.org/uploads/TreatmentsForPIDs-Spanish.pdf>
- Terapias derivadas del plasma [en inglés]:
http://www.ipopi.org/uploads/IPOPI_Plasma.pdf
- Cuándo administrar inmunoglobulinas:
http://www.ipopi.org/uploads/WEB_IPOPI_WhenToGiveIG_Therapy%20ES.pdf
- Infusiones de Igs subcutáneas:
http://www.ipopi.org/uploads/WEB_IPOPI_SC_Infusions.pdf
- La atención del paso de niño a adulto:
http://www.ipopi.org/uploads/WEB_IPOPI_Tansition_espanhol.pdf

➤ **Vivir con una IDP**

- S.J. Le Bien. Vivir con inmunodeficiencias primarias: una guía útil para pacientes y cuidadores [en inglés]:
http://www.ipopi.org/index.php?mact=News.cntnt01_detail.0&cntnt01articleid=86&cntnt01origid=125&cntnt01detailtemplate=detailj&cntnt01returnid=63
- ¡Mantenerse sano! Guía para el paciente y su familia:
<http://www.ipopi.org/uploads/PatientsAndFamilies-Spanish.pdf>
- Guía para escuelas:
<http://www.ipopi.org/uploads/GuideForSchools-Spanish.pdf>
- Inmunodeficiencias primarias en adultos:
http://www.ipopi.org/uploads/WEB_IPOPI_Adults_espanhol.pdf
- Vacunas e inmunodeficiencias primarias [en inglés]:
http://www.ipopi.org/uploads/IPOPI_Vaccines.pdf

ANEXO III – Referencias

Esta sección enumera una selección de artículos para aquellos pacientes que deseen extender sus conocimientos sobre áreas determinadas. Este Anexo no pretende ser exhaustivo ni incluir todos los artículos publicados en los diferentes aspectos relativos a las IDPs.

➤ Explicar las IDPs

- J.L. Valverde, D. Watters: Foco en las inmunodeficiencias [en inglés]. Pharmaceuticals Policy and Law. Volume 10, 2008.

➤ Campaña de promoción del cribado neonatal de la IDCG

- Página web de IPOPI dedicada al cribado neonatal de la IDCG. Esta página contiene información sobre la importancia del cribado neonatal de la IDCG, las campañas desarrolladas a nivel europeo y nacional, y un mapa interactivo con la última información sobre el cribado neonatal a nivel nacional en muchos países del mundo [en inglés]: <http://www.ipopi.org/index.php?page=scid-campaign>
- M.C. Clément et al. Cribado neonatal sistemático para las inmunodeficiencias combinadas graves y la linfopenia severa de células T: Análisis de coste-efectividad basado en datos reales franceses [en inglés]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 135, Issue 6, 1589 – 1593
- B. Gaspar et al. Libro blanco sobre la necesidad de cribado neonatal (en el momento del nacimiento) para la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) en Europa [en inglés]. <http://www.ipopi.org/uploads/NBS%20SCID%20White%20Paper%20FINAL%20designed.pdf>

➤ Tratamientos de las IDPs

- Recomendaciones de expertos para un mejor manejo de las inmunodeficiencias primarias (IDPs), Recomendaciones del grupo de expertos en IDPs [en inglés]: http://www.ipopi.org/uploads/media/news/Expert%20recommendations%20Mgt%20of%20PID_FINAL.pdf
- Resolución del Consejo de Europa sobre los Principios relativos a las terapias a base de inmunoglobulina humana normal para las inmunodeficiencias y otras enfermedades (CM/Res(2015)2) [en inglés]: https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution_cm_res_2015_2_principles_concerning_immunodeficiency_blood_2015.pdf
- Organización Mundial de la Salud: Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para adultos 2015 [en inglés]:

http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/EML_2015_FINAL_amended_AUG2015.pdf?ua=1

- Organización Mundial de la Salud: Lista Modelo de Medicamentos Pediátricos Esenciales. 2015 [en inglés]:
http://www.who.int/entity/selection_medicines/committees/expert/20/EMLc_2015_FINAL_amended_AUG2015.pdf?ua=1



Descarga de traducción oficial: El siguiente documento es una traducción no oficial coordinada por IPOPI destinada a facilitar la comunicación y disseminación del documento original en inglés Primary immune deficiencies – principles of care publicado en la revista *Frontiers in Immunology* el 15 de diciembre de 2014 [<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2014.00627>]. Ni IPOPI ni los autores del documento original en inglés se hacen responsables de posibles desviaciones del documento original.

PRINCIPIOS ESENCIALES PARA EL CUIDADO DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS (IDPs)

Helen Chapel^{1*}, Johan Prevot², Hubert Bobby Gaspar³, Teresa Español⁴, Francisco A. Bonilla⁵, Leire Solis², Josina Drabwell² and The Editorial Board for Working Party on Principles of Care at IPOPI[†]

¹ *University of Oxford, Oxford, Reino Unido*

² *International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI), Donderry, Reino Unido*

³ *University College London Institute of Child Health, Londres, Reino Unido*

⁴ *Hospital General Vall d'Hebron, Barcelona, España*

⁵ *Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, Estados Unidos*

Las inmunodeficiencias primarias (IDPs) son un grupo creciente de más de 230 diferentes enfermedades causadas por variantes que afectan la función por pérdida parcial o total de ésta o por un número creciente de variantes con ganancia de función, en componentes del sistema inmune, como células y proteínas. Una vez diagnosticadas, estas patologías poco frecuentes son tratables y en algunos casos se pueden curar. Por el contrario, si no son tratadas a tiempo se hacen crónicas, graves y en algunos casos terminan siendo fatales. El diagnóstico de las IDPs puede ser difícil debido a la falta de conocimiento y de laboratorios para el diagnóstico, complicando aún más el manejo de estas enfermedades. Este documento ha sido preparado por un equipo multidisciplinario internacional de especialistas y tiene como objetivo establecer unos principios comprensibles para el cuidado de las IDPs. Estos incluyen el papel que cumplen los centros especializados y las organizaciones de pacientes, la importancia de los registros, la necesidad de investigación

[†] Han contribuido: M. Ballou (Children's Hospital of Buffalo, USA); L. Brown (UCL Institute of Child Health, Londres, Reino Unido); B. T. Costa-Carvalho (Federal University of São Paulo, Brasil); J. D. Edgar (United Kingdom Primary Immunodeficiency Network, Reino Unido); W. Egner (British Society for Immunology, Reino Unido); S. Ehl (Center for Chronic Immunodeficiency, Friburgo, Alemania); M. Esser (University of Stellenbosch, Sudáfrica); A. Gardulf (Karolinska Institute at Huddinge University Hospital, Suecia); A. Gennery (University of Newcastle upon Tyne, Newcastle, Reino Unido); J. Kerr (Paul-Ehrlich-Institut, Langen, Alemania); C. Kinnon (UCL Institute of Child Health, Londres, Reino Unido), Y. L. Lau (The University of Hong Kong, Hong Kong, China); J. Litzman (St. Anne's University Hospital Brno, República Checa); H. J. Longhurst (Barts Health NHS Trust, Londres, Reino Unido); N. Mahlaoui (Centre de Référence Déficiés Immunitaires Héritaires – CEREDIH, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Francia); J. S. Orange (Texas Children's Hospital and Baylor College of Medicine, Estados Unidos); C. Picard (Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Francia); J. Puck (University of California San Francisco, UCSF Benioff Children's Hospital, San Francisco, Estados Unidos); S. Sánchez Ramon (Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain); R. E. Schmidt (Medical University Hanover, Hanover, Alemania); S. Singh (Advanced Pediatrics Center, PGIMER, Chandigarh, India); G. Spickett (University of Newcastle upon Tyne, Newcastle, Reino Unido); K. Sullivan (Children's Hospital of Philadelphia, Estados Unidos); A. Symes (Royal Free Hospital NHS Trust, Londres, Reino Unido)

multinacional, las opciones de manejo y tratamiento y la gestión de estas enfermedades, la necesidad del acceso continuo a todos los tipos de tratamientos incluidas las terapias con inmunoglobulinas y el trasplante de células madre hematopoyéticas, consideraciones especiales para los países en vías de desarrollo y sugerencias para su implementación. Se debe implementar un amplio rango de políticas de salud y servicios por parte de las agencias gubernamentales y las autoridades sanitarias para garantizar que los pacientes con IDPs en el mundo, tengan acceso a servicios médicos y de apoyo apropiados y sostenibles.

INTRODUCCIÓN

EL PORQUÉ DE UN DOCUMENTO/LLAMADO A LA ACCIÓN ACERCA DE LOS PRINCIPIOS DE ATENCIÓN

Las IDPs son grupo amplio y creciente de unas 230 enfermedades causadas cuando algunos de los componentes del sistema inmune (principalmente células y proteínas) son defectuosos. Aunque generalmente las IDPs son reconocidas como poco frecuentes, algunas son más comunes que otras. Tomadas en conjunto, estas enfermedades representan un importante grupo de patologías que si no son tratadas a tiempo, pueden volverse crónicas, graves e incluso ser mortales y el impacto de éstas en los pacientes suele ser profundo. El sistema inmune normalmente ayuda al cuerpo a luchar contra las infecciones causadas por gérmenes (o “microorganismos”) tales como bacterias, virus, hongos, y protozoos, y como resultado de su deficiencia inmune, estas personas son más susceptibles a este tipo de infecciones. Además, si el sistema inmune no puede regularse comienza a atacar los tejidos, provocando inflamación y autoinmunidad (1,2). Cuando las IDPs no son diagnosticadas o se realiza un diagnóstico equivocado, la cronicidad y discapacidad resultantes pueden generar altos costos para los sistemas de salud (3,4).

El sistema inmune está dividido en dos partes y cada una de estas divisiones tiene dos componentes: por un lado, las proteínas solubles pueden ser específicas para un germen determinado (anticuerpos) o no específicas (complemento). Los otros tipos de componentes son celulares, es decir aquellos que son específicos para un germen único (linfocitos) y las células de inmunidad innata que eliminan todo tipo de infecciones (tales como los fagocitos que incluyen los macrófagos y neutrófilos).

Las IDPs se clasifican actualmente en grupos dependiendo de él o los componentes del sistema inmune afectados. Más de la mitad de los pacientes tienen deficiencias de anticuerpos y el tratamiento consiste en el remplazo de los anticuerpos faltantes (5). Los defectos celulares de linfocitos suelen ser más graves y requieren el reemplazo del sistema inmune con células madre [trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)] que puedan madurar hacia células inmunes sanguíneas efectivas (6,7) o la substitución del gen defectuoso (mediante terapia génica).

Aunque se considera que muchas IDPs pueden diagnosticarse fácilmente con dos simples pruebas de sangre (8), desafortunadamente muchas IDPs no son diagnosticadas debido a la falta de conocimiento acerca de estas. Además, el acceso al tratamiento varía mucho en diferentes regiones del mundo (9) e incluso, entre países del mismo continente.

Con el fin de afrontar estas disparidades y asegurar el diagnóstico temprano y el acceso apropiado a los tratamientos para todos los pacientes con IDPs en el mundo, es necesario establecer una serie amplia de políticas y servicios de salud y aunque algunos países lo han logrado, otros no lo han hecho todavía.

Este documento ha sido preparado por un equipo multidisciplinario de especialistas internacionales y establece unos principios para el cuidado de las IDPs. Estos principios incluyen el papel que cumplen los centros especializados y las organizaciones de pacientes, la importancia de los registros, la necesidad de investigación multinacional, y el acceso continuo a todos los tratamientos incluyendo las terapias con inmunoglobulinas (Igs) y el TCMH en todo el mundo.

Se espera que estos principios para el cuidado de las IDPs guíen a todos los interesados incluyendo políticos y entidades gubernamentales, hacia un objetivo común que garantice que los pacientes tengan acceso a los cuidados de salud necesarios que les permitan llevar una vida normal y productiva. Se han incluido ejemplos de redes nacionales e internacionales de otras enfermedades poco frecuentes y que proporcionan oportunidades de colaboración para mejorar el cuidado de los pacientes, como es el caso de la hemofilia. Estas redes son muy útiles y aunque se encuentran en fase de desarrollo en algunas áreas, la provisión de este tipo de infraestructuras sostenibles es esencial para superar muchos de los obstáculos que afectan el cuidado en salud de los pacientes con IDPs en el mundo.

BREVE PERSPECTIVA DE LAS IDPs: POCO FRECUENTES Y CRÓNICAS

Las IDPs son enfermedades poco frecuentes de descripción relativamente reciente. Las infecciones eran causa común de muerte en la población general hasta la primera mitad del siglo XIX, por lo que este tipo de enfermedades nunca se sospechaban. Con la introducción de mejores medidas higiénicas y el desarrollo de vacunas y antibióticos, los médicos comenzaron a darse cuenta de que no todas las personas que padecían infecciones morían, y como resultado del aumento en la esperanza de vida comenzaron a identificarse personas con infecciones recurrentes.

En la segunda mitad del siglo XX, el reconocimiento de infecciones inusuales (oportunistas) llevó a una mejor comprensión de la susceptibilidad individual a las enfermedades infecciosas. Más aún, parecía que algunos individuos dentro de una misma familia exhibían mayor susceptibilidad, con respecto a otros. Esto llevó a comprender que en algunos casos esta susceptibilidad se heredaba y esto llevó al descubrimiento de que defectos en los mecanismos de respuesta inmunes resultaban en patologías que hoy denominamos IDPs. Sin embargo, la acción efectiva de los antibióticos también puede enmascarar la identificación de una IDP, por ejemplo cuando se diagnostica una infección y esta es curada mediante un tratamiento, y en estos casos no todos los médicos sospecharán una IDP. Es así como muchos pacientes suelen tener un historial largo de infecciones antes de que se pueda establecer el diagnóstico de una IDP, y muchos habrán desarrollado secuelas crónicas (bronquiectasias, malabsorción, entre otras). Las IDPs son enfermedades crónicas y, una vez identificadas, se hace necesario que los pacientes tengan cuidados específicos por el resto de sus vidas.

NECESIDAD DE CONCIENTIZACIÓN: EL PAPEL DE LAS PARTES INTERESADAS

Es fundamental que haya mayor concientización que permita garantizar que los pacientes con IDPs puedan ser diagnosticados, tratados y que puedan llevar vidas productivas en todo el mundo. Los grupos en los cuales deben enfocarse los esfuerzos incluyen el público en general, los pacientes, los profesionales de la salud especialmente los involucrados en atención primaria y los especialistas, a los cuales pueden consultar los pacientes con IDPs – ver Sección “Apoyo al Diagnóstico de las IDPs y Complicaciones en otras Especialidades Médicas”. Aunque la concientización acerca de las IDPs ha aumentado de manera importante en algunas regiones del mundo, hay una gran mayoría de pacientes con IDPs que continúan sin ser diagnosticados y no tienen acceso a un tratamiento adecuado.

Aumentar la concientización es de gran importancia para garantizar que los principios de cuidado desarrollados en este documento puedan ser implementados apropiadamente. La naturaleza de estas campañas variará dependiendo del país, pues en muchos países en vías de desarrollo es necesaria una mayor concientización médica y los factores políticos y económicos influyen decididamente en la formación de las comunidades médica y de enfermería, las cuales son cruciales para garantizar que se den los primeros pasos para mejorar esta situación (10).

Concientizar a la opinión pública es también fundamental. En 2010 se estableció una campaña mundial de concientización con el lanzamiento de la Semana Mundial de las IDPs (WPIW por sus siglas en inglés) y que busca promover dicha concientización. Las organizaciones de pacientes han estado trabajando continuamente en campañas de concientización para informar y educar a la opinión pública, a los legisladores en salud y a quienes toman decisiones políticas, así como a escuelas y familias para mejorar el diagnóstico y optimizar el acceso al tratamiento.

IMPORTANCIA DEL ACCESO AL DIAGNÓSTICO TEMPRANO Y A CUIDADOS ESPECIALIZADOS

El acceso a los cuidados especializados es un problema en muchos países. El diagnóstico de las IDPs se retrasa frecuentemente resultando en complicaciones innecesarias, y el tratamiento apropiado es sub-óptimo, o incluso puede no estar disponible, especialmente en aquellas regiones menos desarrolladas. El acceso temprano al diagnóstico y a cuidados especializados garantiza los mejores resultados en salud, no sólo para el individuo sino también para la sociedad en su conjunto.

Los retrasos en el diagnóstico temprano a menudo causan angustia en la familia afectando al paciente y ocasionando despilfarro de recursos y servicios de salud (11). Antes de que se haga el diagnóstico, una persona que sufre de infecciones, enfermedades autoinmunes o inflamatorias debidas a una IDP, puede llegar a ser visto por muchos especialistas diferentes sin que se indique el tratamiento o manejo adecuado. El resultado final es el deterioro en la condición del paciente, el uso inapropiado de los recursos en salud y un sentimiento de impotencia que afecta a todas las partes. Los resultados de la implementación de un nuevo servicio para más de 1.000 pacientes sospechosos de padecer una IDP en Asia, demuestra que las familias a menudo han perdido a uno o más hijos debido a una IDP no diagnosticada antes de que el hijo en cuestión sea diagnosticado (Pamela Lee, comunicación personal). El diagnóstico preciso puede llevar no sólo a que el paciente reciba los cuidados especializados necesarios, sino también a que se brinde asesoría genética y/o diagnóstico prenatal para futuros hijos.

Desgraciadamente, no existe cuidado especializado de las IDPs en regiones menos desarrolladas, incluso aún cuando se ha realizado el diagnóstico de la IDP. Muchos gobiernos incluso en economías en rápido crecimiento, no financian las terapias de reemplazo con inmunoglobulinas (Igs) de por vida o el TCMH, aunque ambas terapias son efectivas y salvan vidas. El TCMH es el único tratamiento curativo para pacientes con diferentes IDPs. Por lo tanto, el diagnóstico temprano tiene que acompañarse del acceso a cuidados médicos especializados para asegurar una terapia apropiada. Esto representa un desafío económico y en principio también técnico para muchos países que requieren al menos temporalmente de colaboraciones internacionales para proporcionar el tratamiento necesario, particularmente el TCMH. Por lo tanto, los gobiernos deberían reconocer a los centros de referencia que ya están establecidos y trabajar en colaboración con ellos.

Tabla 1 – Criterios para el diagnóstico rápido y seguro de las IDPs
1. Reconocimiento temprano de las manifestaciones clínicas que sugieren una IDP antes de que complicaciones graves comprometan la salud del paciente.
2. Conocimiento apropiado de las IDPs por parte de la comunidad médica y campañas de información para la derivación del paciente.
3. Consenso sobre las pruebas de tamización básicas disponibles para médicos en atención primaria y en hospitales (tales como hemoleucograma completo y diferencial, cuantificación de los niveles de Ig en suero).
4. Acceso inmediato a un especialista en IDPs para la confirmación del diagnóstico y la instauración de un tratamiento rápido.
5. Estandarización de los protocolos de diagnóstico inmunológico (inmunofenotipos, análisis de proteínas, pruebas funcionales <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>) y validación de biomarcadores clínicos y de laboratorio para la predicción de complicaciones.
6. Acceso a consejería genética para la familia del paciente después del diagnóstico.

PRINCIPIO 1: EL PAPEL DE LOS CENTROS ESPECIALIZADOS

INSTALACIONES PARA DIAGNÓSTICO

Diagnósticos de pacientes

Aunque se estima que alrededor del 70% de los pacientes con IDPs no han sido diagnosticados, aún en países con laboratorios de diagnóstico especializado en IDPs es imposible saberlo con certeza (12). El diagnóstico expedito de una IDP resulta en un mejor uso de la infraestructura sanitaria (13) y se ha demostrado que se traduce en menores costos para los sistemas de salud (14). Los criterios para el diagnóstico rápido y seguro de las IDPs se presentan en la Tabla 1. Existen varios protocolos de diagnóstico por etapas que están disponibles y que varían dependiendo de la presentación clínica, pero que permiten optimizar el diagnóstico y la derivación del paciente para el tratamiento (2,15)

Tamizaje o cribado neonatal

La inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) es un grupo de enfermedades poco frecuentes que se caracterizan por producción deficiente de linfocitos T o de anomalías graves en su función (16). La IDCG es fatal debido a infecciones sistémicas severas que se desarrollan en el primer año de vida, a menos que se corrija el defecto inmune subyacente mediante un tratamiento definitivo con células madre de la médula ósea de un donante sano o con terapia

génica. En la mayoría de los casos, los niños ya han padecido infecciones graves al momento del diagnóstico y si estas infecciones no responden al tratamiento estándar, los bebés fallecen antes de que se logre la reconstitución inmunológica. La clave para mejorar los resultados en la IDCG es el diagnóstico temprano y tratamiento adecuados para prevenir las infecciones graves (17,18). Esto mejora notablemente los resultados del TCMH con una tasa de supervivencia global superior al 90% en aquellos bebés que son diagnosticados al nacer debido a la historia familiar de IDCG, en comparación con un 40% de supervivencia en aquellos casos diagnosticados más tarde sobre la base de infecciones graves o complicaciones significativas (7). El diagnóstico al nacer significa que los bebés pueden ser al mismo tiempo protegidos de las infecciones y trasplantados en mejores condiciones clínicas, aumentando así sus posibilidades de supervivencia.

La tamización o cribado neonatal de la IDCG y de otras IDPs con números de células T muy bajos puede realizarse actualmente mediante la detección de marcadores de desarrollo normal de las células T, a partir del ADN extraído de las muestras de sangre total obtenidas previamente a partir de punción del talón efectuada en los primeros días de vida en los recién nacidos (19). Los resultados de los programas instaurados recientemente demuestran que la tamización o cribado neonatal mejora notablemente los resultados de diagnóstico en los pacientes con IDCG (20-22) y debería ser implementado ampliamente, principalmente porque resulta ser costo-efectiva.

CENTROS ESPECIALIZADOS Y REDES PARA EL MANEJO DE LOS PACIENTES

Los pacientes con IDPs deben ser revisados periódicamente en centros regionales especializados en IDPs (ver **Tabla 2**), con el fin de favorecer un acceso equitativo al cuidado médico y de enfermería especializado en estas enfermedades. Deben existir relaciones formales entre estos centros de inmunología regionales de referencia, con mecanismos que permitan derivar pacientes para los diferentes tratamientos. Habrán variaciones en estos centros nacionales en los diferentes países dependiendo de la geografía, los recursos y experiencia disponibles, pero todos deben cumplir los estándares de cuidado internacionalmente adoptados, como ocurre en otras patologías frecuentes (23).

Una red nacional de profesionales aumenta los estándares de cuidado mediante la diseminación de directrices, la certificación y revisión de los centros de IDPs, los registros de pacientes y el liderazgo profesional en IDPs (24). Las redes profesionales establecidas, para las cuales existen diferentes modelos en distintos países, podrían ser adoptadas como base para el manejo de las IDPs por los proveedores nacionales de servicios médicos, sean gobiernos o compañías aseguradoras.

Tabla 2 – Criterios para los centros regionales especialistas en IDPs para adultos/niños
Cumplir los estándares profesionales mínimos para los servicios de diagnóstico y tratamiento de las IDPs
Proveer servicios de diagnósticos por el especialista y de gestión a los pacientes en un área de captación adecuada y que sean accesibles a esta población
Provisión del TCMH para niños a nivel nacional e internacional
Promover el compromiso efectivo de los pacientes y monitorear la experiencia de los pacientes de manera regular para retroalimentar la práctica médica

Asegurar los cuidados integrales efectivos con servicios de atención primaria y secundaria y especialmente, integrados a otras especialidades hospitalarias (ver Tabla 3)
Comprometerse con la formación y el desarrollo de profesionales para asegurar su sostenibilidad
Contribuir a los registros de pacientes con IDPs nacionales e internacionales (ver Registros Nacionales)
Llevar a cabo investigaciones en IDPs
Contribuir a la organización/liderazgo en la red local/nacional
Asumir responsabilidad en el desarrollo de ensayos clínicos y observacionales de IDPs

APOYO EL DIAGNÓSTICO DE LAS IDPs Y DE LAS COMPLICACIONES EN OTRAS ESPECIALIDADES MÉDICAS

El sistema inmune se distribuye por todo el cuerpo y los problemas causados por disfunción inmune tendrán repercusiones en otros órganos y sistemas, y los pacientes pueden llegar a consultar con una variedad de especialistas médicos y pediátricos. Además, los inmunólogos clínicos (de adultos y pediátricos) pueden no tener la experiencia necesaria para manejar todas las complicaciones médicas y sociales potenciales, y así requerir del apoyo de una amplia variedad de servicios de especialistas con los que hayan establecido buenas relaciones laborales, y con los que tengan buen entendimiento acerca de los problemas relacionados en pacientes con IDPs. Es de fundamental importancia tener acceso a servicios de anatomía patológica y de investigación microbiológica en todas las especialidades. Estos servicios (ver **Tabla 3**) deberían estar idealmente en la misma institución, para facilitar la consulta y estar acreditados conforme a los estándares nacionales/internacionales apropiados.

Tabla 3 – Especialidades clave relacionadas con las IDPs
Servicios de alta calidad de diagnóstico de laboratorio para identificación de posibles casos de IDPs
Acceso a un histopatólogo con conocimiento acerca de patologías del sistema linfóide e infecciosas en las IDPs
Servicios de radiología con capacidad para realizar tomografías computarizadas de alta resolución, imágenes por resonancia magnética, y tomografías por emisión de positrones.
Servicios de cuidados intensivos para el manejo de sepsis graves, pacientes pediátricos/adultos inestables tras un TCMH y complicaciones que pongan en riesgo la vida
Servicio de enfermedades infecciosas para apoyar el diagnóstico y el manejo de infecciones inusualmente complejas
Neumología para el diagnóstico y asesoría en el manejo de las bronquiectasias y enfermedad pulmonar intersticial
Hematología clínica y hematología oncológica para el diagnóstico de enfermedades que afectan la médula ósea, para el manejo de las citopenias graves, el trasplante de células madre en niños y adultos, así como el tratamiento de linfomas y leucemias
Gastroenterología (para adultos y pediátrica) para el manejo de la malabsorción, infección intestinal, y otras complicaciones reconocidas (autoinmunes/infecciosas/inflamatorias intestinales). Esto debe incluir tecnología como endoscopias y apoyo del especialista en nutrición.
Hepatología para diagnosticar y tratar complicaciones hepáticas reconocidas. Esto puede llegar a incluir el trasplante de hígado

Dermatología para el diagnóstico de condiciones autoinmunes e infecciosas de la piel atribuibles a las IDPs
Genética clínica para ayudar a diagnosticar síndromes complejos de IDP y para aconsejar a las familias afectadas
Otros servicios terciarios también pueden ser necesarios, por ejemplo otorrinolaringólogos, oftalmólogos, neurólogos y neurocirujanos, así como el apoyo de los servicios sociales y psiquiátricos
Todos los servicios deben participar en auditoría clínica sobre su participación en el trabajo en IDPs

CUIDADO DEL ADOLESCENTE

La transición de la adolescencia a la adultez se caracteriza por diversos cambios físicos, sociales, psicológicos, educacionales y domésticos (25). Además, el tener que lidiar con una enfermedad crónica puede hacer la adolescencia aún más complicada.

Los pacientes pediátricos son tratados desde edad temprana por el mismo equipo médico, haciendo más difícil para los padres o el paciente el que puedan confiar en caras nuevas. Sin una estrategia definida y coordinada que les guíe a los servicios para adultos, el paciente adolescente puede encontrarse perdido en el sistema llevando a que su tratamiento sea irregular, generando daños orgánicos potencialmente irreversibles con reducción en la esperanza de vida, y todo ello con consecuencias para la salud y económicas.

Al igual que en otras enfermedades crónicas, la planificación de la transición en el cuidado del paciente con una IDP es a menudo pasada por alto, pero es una forma costo-efectiva de prevención que puede resultar en menores complicaciones. Es de vital importancia asegurar durante este periodo el acceso apropiado a los cuidados de salud y de apoyo esenciales.

EL PAPEL DE LA NUEVA GENÉTICA

Actualmente hay alrededor de 230 genes que cuando están mutados afectan la función inmune causando una IDP. Esta lista continúa expandiéndose con la identificación creciente de más genes que están demostrando ser importantes para explicar enfermedades que afectan la regulación inmune y generan autoinmunidad, así como los defectos que comprometen la protección frente a las infecciones.

Los avances recientes en tecnología genética han ayudado enormemente en el diagnóstico de las IDPs. Estos avances incluyen la secuenciación tradicional de genes específicos (particularmente en familias para el asesoramiento genético), la secuenciación (empleando herramientas de bioinformática apropiadas para la interpretación) del exoma completo (y muy pronto de todo el genoma), y micromatrices que permiten identificar cuales partes del genoma faltan o están duplicadas. Otra área de investigación importante es la “carga mutacional” de las lesiones genéticas causantes de IDPs, lo cual es el resultado del impacto combinado de los genes mutados y variaciones en el número de copias, las cuales causan deleciones o duplicaciones en partes de un gen o en todo el gen (26). Esto último es de particular importancia en la inmunodeficiencia común variable (IDCV) (27), que es la forma sintomática más común de IDP. Los estudios futuros seguramente demostrarán que las regiones reguladoras del ADN también son importantes para la expresión de los genes en el sistema inmune, y que cambios en estos genes a medida que avanza la vida –epigenética –podrían también estar involucrados. En las

mutaciones activadoras causantes de IDPs así como en las mutaciones somáticas, podría ser necesario un análisis del ADN de una determinada población celular para poder establecer el diagnóstico.

Estas tecnologías ya están disponibles en la actualidad en algunos centros e irán siendo utilizadas progresivamente en el cuidado del paciente en todas las especialidades médicas. A medida que los costos disminuyen y el acceso a estas tecnologías se hace más amplio, se empleará una combinación de técnicas para el diagnóstico de IDPs previamente desconocidas así como su detección más temprana, con beneficios tangibles para el pronóstico, el tratamiento y la asesoría genética.

PRINCIPIO 2: LA IMPORTANCIA DE LOS REGISTROS

REGISTROS NACIONALES

Las IDPs son reconocidas como enfermedades poco frecuentes y los datos sobre su epidemiología son limitados, aunque en muchos países de la Unión Europea y el mundo se han puesto en marcha registros de IDPs. Un ejemplo es el registro establecido en Francia en 2005 denominado el Centro de Referencia para IDPs (CEREDIH) (28), el cual maneja el mayor registro nacional de IDPs del mundo con profesionales altamente calificados. Está basado en una red integrada de hospitales universitarios, con 130 clínicos y al menos 30 laboratorios de diagnóstico inmunológico (29). Los registros nacionales son herramientas importantes para determinar la proporción de individuos afectados en la población total (prevalencia), así como para medir el número de nuevos casos diagnosticados cada año (incidencia), la detección de áreas de bajas tasas de diagnóstico y la provisión de información acerca del retraso en el diagnóstico asociado con un aumento en la morbilidad y mortalidad. Un registro también proporciona información útil para los gobiernos acerca del estimado de personas no diagnosticadas, para ayudar a planificar los programas educacionales y la provisión de tratamientos y sus costos. La presentación de estos datos a la industria farmacéutica ayuda a asegurar que la provisión de los productos médicos necesarios se ajusta a la demanda.

De esta manera, un registro nacional es una herramienta importante para los legisladores en el ámbito de la salud y para los grupos de interés y aseguradoras, posibilitando el desarrollo de planes para la distribución adecuada de las terapias y el desarrollo de tratamientos innovadores, tal y como ha sido demostrado en el Plan de Gestión basado en Demanda del Reino Unido (30).

EXPERIENCIA INTERNACIONAL SOBRE REGISTROS

Las investigaciones en IDPs requieren de colaboraciones internacionales. Incluso en un grupo grande de países europeos, de 6 a 8 pacientes nuevos son diagnosticados cada año con una variante rara de IDP. Para recoger información acerca de todas las IDPs incluidas las que son menos frecuentes, la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias Primarias (ESID, por sus siglas en inglés) creó un registro inicial en 1994 en Suecia, complementado por una base de datos electrónica en 2004. En los últimos dos años, el registro de ESID ha sido revisado completamente con el objetivo de proporcionar información para registros nacionales, proveedores de servicios médicos y a la Comisión Europea. La evaluación de estos registros de datos también proporciona información a médicos con experiencia personal limitada en IDPs, para responder a preguntas indispensables relacionadas con pacientes o familiares (31).

Otros continentes han continuado la misma línea creando registros continentales como el de la Sociedad Latinoamericana para las Inmunodeficiencias Primarias (LASID, por sus siglas en inglés) y más recientemente el de la Sociedad Africana para las Inmunodeficiencias Primarias (ASID, por sus siglas en inglés), así como otros registros que están siendo planeados. Estos registros también juegan un papel importante para aumentar la concientización acerca de las IDPs en aquellos países en donde sólo se presta atención a las inmunodeficiencias secundarias como el VIH, una condición totalmente diferente.

En el año 2003 se creó la Red de Inmunodeficiencias de Estados Unidos (USIDNET, por sus siglas en inglés), un programa de la Fundación para Inmunodeficiencias (IDF, por sus siglas en inglés), para pacientes de Canadá y los Estados Unidos. El objetivo fue el de comisionar, desarrollar, evaluar e implementar estrategias de investigación clínica para avanzar en la detección, comprensión, diagnóstico y tratamiento de las IDPs. El registro de USIDNET compila datos de pacientes para proporcionar simultáneamente apoyo a investigaciones retrospectivas y servir como fuente de ayuda para los médicos a la hora de tomar decisiones clínicas. USIDNET es también empleado por pacientes para buscar información acerca de IDPs desde diferentes puntos de vista (32,33).

Los registros internacionales proporcionan información a los centros de países en desarrollo en donde aún no existen redes nacionales.

PRINCIPIO 3: LA NECESIDAD DE COLABORACIONES INTERNACIONALES PARA LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

La colaboración internacional no sólo es importante para el diagnóstico (genética) y el tratamiento (TCMH) de los pacientes, sino también para la investigación. La investigación clínica en IDPs presenta una serie de dificultades debido a la poca frecuencia de estas enfermedades. Por lo tanto, la colaboración internacional es necesaria para poder recolectar un número de pacientes suficientemente grande para promover investigación clínica adecuada, así como para desarrollar nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas, para estudios epidemiológicos y para la identificación de nuevos genes asociados a IDPs (34). Las IDPs son causadas por una amplia variedad de defectos genéticos y no todos los defectos monogénicos han sido descubiertos aún, como tampoco aquellos que son oligogénicos o de genes modificadores de la enfermedad. Las redes mundiales tales como la Red de Centros JMF (35), necesitan ser implementadas en todos los países y continentes en los que estas infraestructuras de apoyo todavía no existen. Es importante resaltar que la Unión Europea entre otros, ha creado programas especiales para las enfermedades raras (23) los cuales ayudan a financiar la cobertura necesaria para este tipo de investigaciones. El Consorcio Internacional para la Investigación en Enfermedades Raras (36) proporciona directrices generales para investigaciones acerca del diagnóstico, para promover el desarrollo de medicamentos/tratamientos y para fomentar la visibilidad de las ofertas de financiación y la publicación de nuevos resultados.

PRINCIPIO 4: EL PAPEL DE LAS ASOCIACIONES DE PACIENTES

Las asociaciones de pacientes juegan un papel importante en los sistemas de salud y se posicionan cada vez más como un grupo de interés clave en los procesos de decisión política relacionados con la salud. Hoy en día se reconoce que los representantes de grupos de pacientes

se han convertido en verdaderos expertos en sus enfermedades y sus tratamientos, y pueden aportar una perspectiva única y personal acerca del impacto que el diagnóstico y el tratamiento pueden tener en sus respectivas comunidades. Todos los países deben tener organizaciones de pacientes nacionales que sean eficientes y que representen a todos los pacientes con IDPs tanto de la población adulta como pediátrica, con el objetivo de darles voz y que puedan representar sus intereses en los procesos de toma de decisiones.

Los grupos de pacientes se están haciendo cada vez más activos en la recolección de datos clínicos y participando en el manejo de los registros, los cuales brindan información muy útil y ayudan en la toma de decisiones que afectan su salud. Ellos también son la fuerza detrás de las campañas de concientización alrededor del mundo. Para llevar a cabo estas actividades con éxito, es de vital importancia el trabajo colaborativo con médicos y otros grupos de trabajo tales como el personal de apoyo en enfermería, reguladores, personal civil, tomadores de decisiones y la industria, ya que muchas voces resuenan más que una sola. Las políticas centradas alrededor del paciente mejoran la calidad del proceso y por lo tanto el resultado, una vez los intereses del paciente son puestos en el centro del proceso de toma de decisiones.

A nivel internacional, organizaciones tales como la Organización Internacional de Pacientes con Inmunodeficiencias Primarias (IPOPI, por sus siglas en inglés) (37) tiene como miembros a 51 organizaciones nacionales de pacientes hasta la fecha (38), y se involucra activamente en la asistencia a países para la creación de nuevas organizaciones nacionales. IPOPI se encuentra activo en numerosos frentes, proporcionando la experiencia adquirida en comités internacionales y en instituciones, e incluyendo representación en organizaciones europeas y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

PRINCIPIO 5: MANEJO Y OPCIONES DE TRATAMIENTOS DE LAS IDPS

NATURALEZA DE LAS TERAPIA DE SUBSTITUCIÓN CON IGS

Existen diferentes isotipos o “clases” de inmunoglobulinas (Ig) humana en sangre e incluyen la IgG, IgA e IgM, entre otras. De éstas, la IgG es la de mayor concentración en sangre y fluidos corporales y es crítica para la protección contra las infecciones. La IgG se purifica de manera segura a partir del plasma humano y se administra a aquellas personas que no son capaces de producir suficiente cantidad de IgG por sí mismas, como consecuencia de una IDP. Este tratamiento de sustitución con IgG literalmente salva la vida de estas personas y usualmente es necesario recibirla de por vida.

Los productos que contienen IgG y que son usados como terapias de remplazo protegen contra una amplia gama de infecciones. Esto explica porqué la Ig terapéutica no puede ser desarrollada por tecnología recombinante como otros medicamentos. La terapia con Ig es también diferente de los “anticuerpos monoclonales” que han sido desarrollados recientemente para el tratamiento de enfermedades específicas, más que para la protección contra todo tipo de infecciones.

La terapia de remplazo con Ig es absolutamente esencial para el tratamiento de la mayoría de los pacientes con IDP. Existe hoy en día una variedad de productos de IgG en el mercado mundial (39). Cada nuevo producto es sometido a ensayos clínicos para establecer su eficacia (protección frente a infecciones), seguridad (no transmisión de enfermedades o desarrollo de eventos

adverso graves) y tolerabilidad (efectos secundarios mínimos), antes de que pueda alcanzar el mercado para su venta.

Aunque las terapias de Ig han sido parte de la práctica clínica desde hace más de 60 años, hoy existen todavía dificultades ya que estos productos no están disponibles para todos los pacientes con IDP (**Tabla 4**).

Tabla 4 – Desafíos actuales de las terapias con Igs
Provisión económica para asegurar la disponibilidad de varios productos de Ig en cada país y para posibilitar un amplio acceso a las terapias apropiadas, siguiendo la normatividad establecida en la Lista de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud
Diagnóstico temprano para la prevención de complicaciones derivadas de infecciones, tales como la bronquiectasias
Selección de terapias y dosis óptimas para cada paciente, con un seguimiento médico regular para comprobar la reducción/eliminación de las infecciones
Incremento de las dosis equiparadas con el crecimiento de los niños
Centros de tratamiento con expertos y personal de enfermería dedicado para evitar posibles efectos secundarios debido a técnicas de infusión incorrectas durante las primeras infusiones
Formación para la auto-infusión “en casa” en ciertos pacientes, con seguimiento regular para asegurar la continuidad de los estándares adecuados
Priorización de los pacientes con IDPs para la recepción de productos de Ig en tiempos de restricciones (por razones financieras o de disponibilidad)
Mejoramiento de los resultados en aquellos pacientes complejos mediante el uso de terapias adicionales para el tratamiento de complicaciones derivadas de la enfermedad.

Seguridad de las terapias con Igs

Los productos de Igs son preparados con base en el plasma que es recolectado de decenas de miles de donantes de sangre/plasma, los cuales han sido analizados bajo condiciones altamente controladas y contienen un amplio repertorio de anticuerpos neutralizantes para defender al receptor del producto contra una amplia gama de patógenos. Cada compañía emplea métodos patentados que varían ligeramente con el fin de obtener IgG con alto grado de pureza (típicamente > 98%) y para reducir la posibilidad de transmisión de enfermedades. Todos los productos disponibles han demostrado proteger contra las infecciones.

En los últimos 50 años, los métodos de purificación y producción han mejorado sustancialmente. No se han vuelto a reportar casos de transmisión de enfermedades por Igs terapéuticas en los últimos 20 años. Desde 1994, la seguridad viral ha sido alta debido a las pruebas genéticas específicas que se realizan a las donaciones individuales y a la implementación de un número de etapas de inactivación/eliminación viral. Los productos autorizados pasan al menos por dos etapas de inactivación/eliminación de virus. Hasta la fecha, no se ha reportado transmisión de priones patológicos en preparados de Igs (el agente causante de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob).

La mayoría de los pacientes con IDPs reciben la terapia de reemplazo de Igs sin presentar efectos secundarios. Sin embargo, algunos pacientes pueden necesitar alguna medicación (antiinflamatorios no esteroideos y antihistamínicos) para tratar efectos secundarios leves. Muy pocos pacientes (1%) exhiben efectos secundarios más problemáticos, pero las reacciones adversas graves son de hecho muy poco frecuentes. Con la variedad de productos y opciones de

infusión disponibles, casi todos los pacientes pueden ser tratados con éxito con Ig. Sin embargo, es importante anotar que no hay un único producto de Ig o método de administración que sea el más adecuado para todos los pacientes con IDPs.

Todos los hemoderivados llevan un riesgo de infección asociado y como otros productos, las Igs son reguladas por agencias nacionales o internacionales para certificar su seguridad y alta calidad. Estas agencias comparten la información a nivel mundial. El tipo de excipientes, conservantes, pH, contenido de IgA y la concentración proteica varían entre los diferentes productos de Ig, y esto influye en los efectos secundarios que pueden estar asociados al producto; no obstante, las compañías agregan las correspondientes informaciones a las etiquetas de estos productos. La farmacovigilancia es necesaria para detectar nuevos efectos secundarios de las terapias de reemplazo con Igs y que podrían resultar de un cambio en la fabricación, la concentración del producto, la velocidad de infusión o la inclusión de nuevas indicaciones. Ejemplos recientes de investigaciones acerca de efectos secundarios imprevistos incluyen el riesgo de eventos trombóticos o episodios hemolíticos.

Niveles de tratamiento óptimos con terapias de reemplazo con Igs

El objetivo principal de las terapias de reemplazo con Igs es la prevención de infecciones bacterianas y evitar el daño de órganos que conduce a enfermedades crónicas afectando negativamente la calidad de vida. El objetivo primordial de esta terapia es el de la prevención de las infecciones más que el de alcanzar un determinado nivel de IgG en suero, ya que los niveles protectores de IgG en el suero varían en cada paciente (40). En una metanálisis de 17 ensayos clínicos, se observó un descenso del 27% en la incidencia de neumonía por cada aumento de 100 mg/kg/28 días en la dosis de Igs (41). Los pacientes con enfermedad crónica intestinal o con bronquiectasias requieren dosis más altas de Igs (29). Otros estudios en pacientes con deficiencias de anticuerpos que reciben terapia de reemplazo con Igs por vía subcutánea han mostrado resultados similares. Sin embargo, los costos asociados a esta práctica pueden llegar a afectar las dosis óptimas empleadas, por lo tanto es fundamental que los grupos de pacientes y de profesionales médicos unan esfuerzos para explicarle a las autoridades sanitarias competentes, la importancia médica y económica de administrar las dosis óptimas.

La terapia de reemplazo con Igs ha demostrado ser costo-efectiva para la prevención de hospitalizaciones y de visitas a servicios de urgencias, de visitas médicas imprevistas, de tratamientos antimicrobianos costosos y de días de ausencia al colegio o trabajo. Igualmente, estos estudios resaltan que las dosis apropiadas de Igs también mejoran ostensiblemente la de calidad de vida.

Acceso a una gama amplia de terapias con Igs

Las preparaciones con Igs humanas reflejan las exposiciones de los donantes de plasma a las infecciones o las vacunaciones. Sin embargo debido a la ley de patentes, estas preparaciones no pueden considerarse como medicamentos genéricos (es decir, definidas por el mismo compuesto químico, los efectos farmacológicos, el uso del tratamiento, y los mismos efectos adversos), ya que los métodos de producción de Igs varían. La Ig terapéutica es administrada por tres rutas: subcutánea (SC), intravenosa (IV), o intramuscular (IM), aunque esta última ya no se recomienda debido a las altas tasas de reacciones adversas relacionadas con las infusiones.

Las vías de administración SC e IV tienen ventajas y desventajas que dependen del historial médico del paciente y de sus preferencias personales. La frecuencia del tratamiento, la disponibilidad de un buen acceso a las venas y otros factores juegan un papel importante y es imposible establecer si una marca o ruta de administración será mejor que otra. Por ello, todos los países y los centros para las IDPs deberían tener acceso a una amplia gama de productos de Igs, con el fin de proporcionar un tratamiento óptimo a los pacientes.

Reconocimiento de las IDPs como indicaciones prioritarias para las terapias con Igs

La terapia de remplazo con Igs para las IDPs fue desarrollada principalmente para pacientes con deficiencias de anticuerpos en la última mitad del siglo veinte. Desde entonces, se han ido reconociendo muchas otras indicaciones en autoinmunidad o desregulación inmune, lo cual ha resultado en un consumo creciente de cantidades mucho más altas de Igs subcutáneas empleadas para estas condiciones, y a menudo prescritas como medicamentos fuera de indicación (off-label) que no son reconocidas por las autoridades sanitarias. Para algunas enfermedades autoinmunes, están disponibles alternativas terapéuticas y anticuerpos monoclonales como el rituximab, y que pueden llegar en el tiempo a reemplazar las terapias inmunomoduladoras que emplean grandes dosis de Igs. Sin embargo, la cantidad disponible de Ig es limitada puesto que depende igualmente de los donantes de sangre. Es por esto que las Igs deben ser priorizadas para pacientes con IDPs, puesto que son indicaciones claras con una eficacia probada y sin alternativas terapéuticas disponibles. Esta fue la razón por la que los productos de Igs fueron aceptados en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS tanto para adultos (43) como para niños (44).

LUGAR DE ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO CON Igs (CENTRO ESPECIALIZADO, HOSPITAL LOCAL, EN CASA)

Para reemplazar los anticuerpos que faltan, los pacientes con deficiencia de anticuerpos necesitan Ig regularmente por el resto de sus vidas. Aunque los tratamientos iniciales comienzan bajo supervisión en un centro con personal experimentado, una vez establecido éste los pacientes pueden o bien auto-administrárselo o bien ser tratados en un hospital local o en un centro de salud. Seguirá siendo necesario un contacto regular con enfermeras especialistas en inmunología y el seguimiento periódico de la IDP por un médico, dado que las complicaciones pueden presentarse posteriormente y es necesario el seguimiento de posible daños causados por infecciones o inflamación crónica, especialmente en niños o en adultos diagnosticados tardíamente. Diversas investigaciones han demostrado que la auto-administración en casa después de un aprendizaje apropiado es efectiva, segura (45), y valorada por los pacientes y sus familias, puesto que supone una interrupción menor del trabajo, la escuela o la vida social (ver **Tabla 5**) (31,46). Esto también es apropiado para algunos niños o bebés que están a la espera de un TCMH en los casos en los cuales es difícil encontrar un donante adecuado.

TRANSPLANTE DE CELULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS (TCMH)

El TCMH (a partir de sangre o médula ósea) es la única cura para los casos graves o incluso fatales de IDPs que se presentan en la infancia o en la niñez temprana, y todos los niños con IDCG deben tener acceso a esta terapia que salva vidas, independientemente del lugar en el que vivan.

La médula ósea está localizada en las cavidades de los huesos largos del cuerpo y contiene células madre para todos los componentes celulares de la sangre. Las células madre son capaces de repoblar un nuevo sistema inmune a lo largo de la vida, y algunas de estas células están también presentes en la sangre y pueden ser purificadas a partir de donantes de médula ósea o a partir del cordón umbilical.

Los primeros trasplantes de médula ósea se realizaron hace unos 30 años pero hasta hace poco eran demasiado difíciles y se realizaban únicamente en los casos más graves. Hoy en día, los avances en esta área han hecho posible el TCMH para un número creciente de pacientes, aunque los resultados están determinados por una variedad de factores (**Tabla 6**).

Son muchas las diferencias de histocompatibilidad en personas en todo el mundo pero estadísticamente, las posibilidades de encontrar un donante compatible se incrementan entre aquellos que son de su misma etnia. Las estrategias para la obtención de donantes varían de país a país, pero los pacientes que provienen de grupos étnicos poco representados en la población general pueden tener serias dificultades para encontrar donantes “compatibles”. La falta de conocimiento acerca de las bondades de los trasplantes así como las limitaciones culturales y técnicas pueden afectar el proceso de obtención de donantes para asegurar que cada paciente que lo necesite pueda acceder a este tratamiento.

Es necesario difundir ampliamente los beneficios del TCMH y las investigaciones adicionales al respecto para continuar brindando esta terapia exitosa a los pacientes. Los tratamientos óptimos para el condicionamiento pre-trasplante han sido estudiados durante más de una década con resultados altamente satisfactorios (6). Sin embargo, todavía hay niños y adultos que mueren debido a los riesgos del procedimiento y los pacientes requieren mucha fuerza para afrontar los problemas a la hora de mantener las condiciones ideales. Actualmente se encuentran en estudio estrategias de condicionamiento más suaves, y estas investigaciones podrían llevarnos al objetivo de curar al 100% de los pacientes que necesitan un TCMH.

Tabla 6 – Desafíos actuales al TCMH
Identificación de candidatos antes de que desarrollen complicaciones significativas derivadas de las infecciones, particularmente niños o adultos diagnosticados tardíamente
Búsqueda de donantes apropiados, puesto que la compatibilidad entre donante y paciente es esencial para un buen resultado
Mejorar los resultados para los pacientes con IDPs complejas y graves depende de determinar el compromiso de otros tejidos u órganos

MEDIDAS ANTIMICROBIANAS ADICIONALES

La infección es la presentación más común en las IDPs y su naturaleza depende del defecto inmunológico subyacente. Los pacientes pueden presentar más de una infección y tener más de un órgano afectado. Las infecciones ocultas requieren de un proceso cuidadoso de estudios radiológicos, de tomas de muestras de tejidos y de técnicas moleculares para identificar apropiadamente al patógeno. El tratamiento de las infecciones en pacientes con IDPs es complejo, a menudo requiriendo uno o más antimicrobianos de amplio espectro y administrados por tiempos prolongados.

Si se diagnostica una IDP asociada a defectos en inmunidad innata y no existe terapia efectiva específica, se pueden prescribir diferentes antimicrobianos en forma profiláctica. Las barreras físicas pueden ir desde la ventilación con presión positiva en lactantes con IDPs graves, a

medidas específicas como agua hervida o evitar la exposición a los hongos. La profilaxis antibacteriana se usa para prevenir las enfermedades infecciosas causadas por el neumococo o el meningococo en pacientes con ciertas deficiencias del complemento o hipoesplenismo. El tratamiento de las infecciones por hongos en pacientes con deficiencias de la inmunidad innata representa un gran desafío, ya que se requieren dosis más altas de agentes anti-fúngicos más tóxicos e incluso transfusiones de neutrófilos y el drenaje quirúrgico.

OTROS TRATAMIENTOS INMUNOLÓGICOS

Otras terapias de remplazo o incluso la inmunosupresión pueden ser necesarias para contrarrestar las respuestas inmunes deficientes. Ejemplos de estas incluyen el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés) para potenciar la producción de neutrófilos, o el interferón gamma para pacientes con neutrófilos defectuosos.

La administración de Adenosina desaminasa de acción prolongada (PEG-ADA, por sus siglas en inglés), es una terapia de remplazo utilizada en los pacientes con deficiencia de ADA antes del TCMH.

Los agentes anti-inflamatorios tales como los corticoides y otros agentes inmunosupresores son útiles para el tratamiento de ciertas complicaciones específicas (respiratorias, gastrointestinales, y dermatológicas). Los suplementos nutricionales y otros tipos de terapias (fisioterapia, psicoterapia) son también utilizados en el tratamiento de pacientes con IDPs con complicaciones específicas.

La lista de estos otros tratamientos no es exhaustiva pero ilustra la complejidad de las terapias que deben estar disponibles para asegurar el tratamiento adecuado a todos los pacientes con IDPs.

TERAPIA GÉNICA

En los últimos años se ha venido desarrollando una nueva aproximación al remplazo de genes defectuosos, aunque aún sigue siendo una herramienta de investigación. La terapia génica se define como la adición de una copia normal de un gen a células madre purificadas del paciente con el fin de complementar el gen defectuoso o ausente. Este proceso se reserva actualmente a niños en los que el TCMH no es viable (generalmente porque no tienen un donante compatible). Los ensayos clínicos exitosos comenzaron en París en 1999 para pacientes con IDCG ligada al cromosoma X. Más recientemente, estos ensayos han sido extendidos a varios centros para incluir a pacientes con deficiencia de ADA, Enfermedad granulomatosa crónica (EGC) y síndrome de Wiskott-Aldrich. La mayoría de pacientes han sido tratados con éxito y se encuentran en casa, sin necesidad de ninguna terapia y demostrando que este tipo de terapias son posibles y efectivas (8).

Sin embargo, un pequeño número de pacientes han desarrollado patologías similares a la leucemia como resultado de mutaciones aleatorias en las células madre por el uso de algunos vectores retrovirales originales, un proceso conocido como una mutagénesis insercional. Sin embargo, recientemente se han desarrollado nuevos y mejorados vectores auto-inactivadores retrovirales y lentivirales incorporando nuevas medidas de seguridad, y éstos están siendo probados en ensayos clínicos en los mismos grupos de pacientes.

VACUNAS

La vacunación – o más comúnmente – la inmunización es la administración de un biológico derivado de material infeccioso con el objetivo de producir una respuesta inmune protectora frente a un patógeno específico (bacteria o virus) sin desarrollar la infección. El material en la vacuna puede ser modificado (atenuado), o no viable (inactivado), microorganismos completos, componentes específicos de un microorganismo o proteínas específicas como las toxinas modificadas (conocidas como toxoides). Aquellas vacunas que consisten en bacterias o virus atenuados pueden raramente revertir espontáneamente al fenotipo salvaje y causar enfermedad posvacunal (al contrario que los microorganismos muertos). En general, las vacunas atenuadas incluyendo las de BCG y rotavirus están contraindicadas en las formas más graves de IDPs (IDCG, EGC, defectos de las células T, etc.), ya que en estos pacientes no habrá respuestas inmunes protectoras y por lo tanto existirá un riesgo muy elevado de desarrollar la enfermedad (47). Si se vacuna con BCG en el primer mes de vida a los recién nacidos con IDPs severas o susceptibilidad mendeliana a enfermedades micobacterianas (MSMD, por sus siglas en inglés), éstos desarrollan una BCGosis generalizada que les complica el TCMH y es frecuentemente fatal. El retraso en la edad de vacunación con BCG podría reducir este riesgo (48), pero la administración de la vacuna BCG no siempre puede ser retrasada. Por lo tanto, la tamización neonatal es fundamental para identificar aquellos bebés en peligro.

Las vacunas inactivadas pueden usarse en forma segura en la mayoría de los pacientes con IDPs, pero serán inefectivas si la respuesta inmune es débil o inexistente y esto a su vez dependerá del tipo de defecto inmune. Los pacientes con IDCG pueden ser inmunizados una vez que el TCMH ha restaurado la función inmune. Si el paciente no puede producir anticuerpos, las vacunas son inefectivas, aunque los pacientes pueden producir respuestas de células T que puede ayudar a prevenir infecciones subsecuentes, particularmente las virales.

En aquellas IDPs debidas a defectos de los neutrófilos, las deficiencias de complemento o formas leves de deficiencias de anticuerpos, la vacunación es efectiva (41) y forma parte del protocolo de tratamiento.

Es necesario comentar con el pediatra o con el inmunólogo especialista así como con el paciente, los riesgos y beneficios que plantea la inmunización para el paciente (49). La inmunización de los miembros del hogar es muy útil para prevenir infecciones por contacto cercano, como en brotes de influenza, o para proporcionar protección continua frente a brotes de meningitis o de varicela.

APROXIMACIÓN HOLÍSTICA Y COMPRENSIVA AL PACIENTE CON IDP

Los pacientes con IDPs se presentan con una variedad de manifestaciones clínicas en el curso de sus vidas tales como infecciones, autoinmunidad, granulomas, alergia, trastornos linfoproliferativos y tumores. Es por ello que debe garantizarse el manejo más apropiado por expertos de acuerdo con las mejores prácticas médicas internacionales y que incluyan un conocimiento del contexto personal del paciente. Hoy en día, los pacientes tratados de esta manera tienen una mejor esperanza de vida, aunque existen complicaciones nuevas e imprevisibles que se manifiestan como resultado de la mayor longevidad, así como dificultades en la transición de la adolescencia a la edad adulta. Por lo tanto, se debería dar prioridad a los

planes a largo plazo y al acceso a la asesoría genética cuando los pacientes planeen tener hijos biológicos. Conforme progresa la vida, será necesario implementar modificaciones al tratamiento para adaptarse a las circunstancias cambiantes como el trabajo, estudio, viajes, o el embarazo. Los pacientes requieren asistencia y opciones de elegir la modalidad de tratamiento y ser capaces de cambiar la vía de administración, las dosis y el sitio donde se practique la infusión de Igs (IVIgs versus SCIgs y en casa versus clínica), sobre todo a medida de que los niños crecen.

El impacto en la vida del paciente surge del estrés, ansiedad, fatiga crónica, dolor, incapacidad, fertilidad, y aspectos psicosociales a los que está sometido continuamente. Es necesario asegurarse de que los pacientes reciban consejería profesional en salud acerca de los deportes que puedan practicar para reducir complicaciones como las bronquiectasias, medidas de seguridad a la hora de viajar (que incluyan los lugares en donde no hay acceso al agua potable), evitar pasatiempos inapropiados, así como obtener una póliza de seguros médica, entre otras. Se requieren más estudios sobre estos aspectos.

MEDICINA DE URGENCIA

Los pacientes con IDPs pueden necesitar tratamientos de urgencia, por lo que cada paciente debería tener un plan individual personalizado (diagnóstico médico, terapia específica, contacto con el centro de referencia) especificando el tipo de manejo en situaciones de urgencia que son más comunes a su IDP, y asegurando el acceso a medicación especializada. Si el acceso directo al centro de referencia es limitado (debido, por ejemplo, debido a la distancia), deberá buscarse el cuidado compartido con personal local que esté informado acerca de los cuidados necesarios. Es poco probable que el personal de Urgencias conozca acerca del manejo de una IDP y el paciente puede estar en riesgo de recibir un tratamiento tardío o inapropiado; por lo tanto, debe incluirse un teléfono de contacto disponible las 24 horas con un especialista en el plan del paciente. Esto es de especial importancia para aquellos pacientes con deficiencias del complemento a los que la terapia de urgencia les puede salvar la vida sin lugar a dudas.

PRINCIPIO 6: GESTION DE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE IDPs EN TODOS LOS PAÍSES

ACCESO AL CUIDADO DE LAS IDPs EN EL MUNDO

El amplio espectro de manifestaciones clínicas de las IDPs presenta desafíos específicos (**Tabla 7**), especialmente en los países en vías de desarrollo que carecen incluso de la sanidad básica y en donde las enfermedades infecciosas son comunes, por lo que es frecuente que se pase por alto un diagnóstico de IDP. Sin embargo, hay enfermedades menos frecuentes que las IDPs y en las cuales se logra un buen nivel de diagnóstico y de tratamiento en países de bajos ingresos a través de estrategias organizadas.

En el contexto de la alta prevalencia de enfermedades infecciosas en los países en desarrollo (particularmente de infecciones por virus del VIH), las IDPs que son causadas por defectos genéticos es más probable que ahora éstas sean más fácilmente diagnosticadas.

Tabla 7 – Aproximaciones integrales a las IDPs

Concientización para el reconocimiento y el manejo de las IDPs mediante educación e instrucción a los médicos; formar grupos de apoyo particularmente en asociación con aquellos que ya han tenido experiencias con IDPs
La investigación y la gestión en IDPs debe estar integrada con los recursos destinados a las epidemias de la malaria, VIH, tuberculosis y otras enfermedades localmente prevalentes
Se deben establecer organizaciones nacionales para supervisar la provisión de centros de manejo de IDPs especializados nacionales en IDPs que proporcionen toda la gama de servicios clínicos y de laboratorio, y que apoyen una red de centros más pequeños
Se deben crear colaboraciones internacionales entre los centros ya establecidos y los que tienen menos experiencia para garantizar el acceso óptimo al diagnóstico y a los posibles tratamientos, en especial en el caso del TCMH
Debe establecerse un registro nacional de diagnóstico de IDPs para proporcionar datos confiables a las autoridades sanitarias

ACCESO AL DIAGNÓSTICO DE LAS IDPs

El diagnóstico de las IDPs es un desafío en cualquier circunstancia, pero incluso más en el contexto de países en vías de desarrollo con recursos limitados. Los médicos deben estar seguros de elegir entre los escasos recursos de laboratorio (normalmente caros) de manera juiciosa, para evitar pruebas innecesarias en el caso de sospecha de una IDP. Comprender las claves clínicas (Tabla 8) y el uso de un pequeño grupo de pruebas básicas para el diagnóstico de la mayoría de las IDPs, permite aproximarse al tratamiento más apropiado. Dado que hay pocos centros y pocos inmunólogos en países en vías de desarrollo, es muy importante establecer una red mediante Internet, para comentar casos clínicos y apoyar a los médicos que viven lejos de los centros especializados. Las relaciones internacionales son también útiles. Con este tipo de aproximación simple es posible diagnosticar la gran mayoría de las IDPs (50).

Tabla 8 – Claves que aportan al diagnóstico de una IDP		
Historia	Examen físico	Pruebas
Retraso del crecimiento	nódulos linfáticos/ amígdalas pequeños	Recuento completo de glóbulos blancos para detectar una neutropenia, linfopenia o neutrofilia
Inicio de infecciones graves, especialmente en la infancia /niñez temprana	Falta de inflamación obvia o inflamación inexplicable	Niveles de IgG, IgA, IgM e IgE en suero
Infecciones inusualmente graves o recurrentes en adultos	Hepatoesplenomegalia	Citometría de flujo de poblaciones de linfocitos en sangre periférica
Infecciones con organismos inusuales o aparentemente inocuos (oportunistas)	Adenomegalias	Prueba de explosión respiratoria (para evaluar función en los neutrófilos)
Inflamación crónica no infecciosa de origen desconocido, que conduce a daño orgánico severo o inusual	Pueden darse erupciones persistentes o infecciones de la piel	Exámenes microbiológicos de tejido, fluidos, heces, esputos, o lavados broncoalveolares; niveles de IgE en suero
Historia familiar de infecciones severas,	Defectos congénitos en otros órganos/sistemas	Estudios radiológicos de los órganos afectados

persistentes, inusuales o recurrentes		
---------------------------------------	--	--

IMPLEMENTACIÓN

Existen grandes diferencias en el conocimiento de las IDPs y lo que esto significa en términos de diagnóstico y gestión para la práctica clínica entre regiones, países, e incluso áreas. Esto causa sufrimiento y puede resultar en muertes innecesarias, especialmente en los países en vías de desarrollo. La infraestructura para las IDPs debería ser al menos tan buena como la que existe para otras enfermedades que incluso son menos frecuentes. Los servicios para diagnóstico y tratamiento pueden desarrollarse inicialmente junto con las infraestructuras para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con VIH, o localizarse en los centros de inmunización. Para poder llegar al mejor nivel de cuidado de las IDPs, incluso si toda la gama de opciones terapéuticas no está disponible, se debe promover el conocimiento de las IDPs y deben implementarse las infraestructuras para su diagnóstico y cuidado adecuados.

Esto incluye los siguientes puntos por etapas:

- Aumentar el conocimiento y la comprensión de las señales clínicas entre los trabajadores de la salud locales, generalmente médicos y pediatras para que los pacientes puedan ser diagnosticados rápidamente;
- Provisión de pruebas de laboratorio de bajo costo (a menudo disponibles en los hospitales locales y en centros de salud) y orientación para su interpretación; guías para la prescripción más adelante de pruebas más complejas
- Definir protocolos prácticos para obtener terapias más apropiadas para el paciente.

Con este enfoque simplificado, es posible diagnosticar y tratar a la mayoría de las IDPs más comunes.

Para lograr estos objetivos, los grupos de interés en IDPs tienen que unirse en una red para:

- Compartir información de manera informal sobre los pacientes y el acceso a todos los tratamientos necesarios incluido el TCMH, y compartir este conocimiento con otros.
- Acordar compartir las investigaciones relevantes para que los ensayos pertinentes estén disponibles a los pacientes en todos los países.
- Construir y publicar un documento consenso acerca de la necesidad de proporcionar servicios para las IDPs a nivel nacional (51) y emplear este documento para convencer a las autoridades de salud para que establezcan centros regionales y nacionales para la investigación y el tratamiento complejos
- Buscar asesorías de los centros de referencia establecidos en otros países o continentes, y establecer comunicación permanente para el tratamiento, entrenamiento y educación con estos centros;
- Reunirse al menos anualmente e intercambiar correspondencia regularmente o de publicación de información y preguntas en la web;
- Incluir a las organizaciones de pacientes, que son grupos clave en las decisiones de salud y que pueden asistir en la recolección de información clínica.

Las redes profesionales ya establecidas deben ser reconocidas, formalizadas y adoptadas como base para la provisión de gestión en IDPs por las autoridades de salud nacionales, tanto gubernamentales como por las compañías aseguradoras. Las responsabilidades de las redes

también deben incluir el crear el registro de los pacientes (33), establecer unos estándares nacionales y realizar auditoría de los servicios a estos estándares (52).

Tal y como sucede para otras enfermedades poco frecuentes, los servicios para los pacientes con IDPs normalmente incluyen centros de referencia reconocidos para el diagnóstico complejo y el tratamiento, tanto para la terapia de remplazo con Igs como por el TCMH. En países con conocimiento de las IDPs ya consolidado puede haber varios centros de referencia, cada uno concentrándose en un tipo particular de IDP y con una amplia gama de servicios especializados de apoyo; esto tiene igualmente la ventaja de concentrar los recursos para la investigación. Son esenciales las buenas relaciones con los servicios pediátricos para planificar los cuidados de transición y la importancia de un registro nacional que ya ha sido enfatizada anteriormente (53).

CONCLUSIÓN

En conclusión, hacemos un llamamiento a las autoridades de salud internacionales y nacionales para que se unan a nosotros y tomen medidas firmes y decisivas para asegurar que las personas con IDPs sean diagnosticadas tan pronto como sea posible, y tengan acceso a tratamientos seguros y eficientes que permitan salvar vidas así como a tratamientos óptimos en todo el mundo.

Nos adherimos a los estos principios anteriormente mencionados, como elementos para la provisión de cuidados para pacientes con IDPs y que deberían estar disponibles y ser implementados en cada país. Estos incluyen centros especializados, registros de IDPs, acceso a servicios de diagnóstico y tratamiento, necesidad para un acceso sostenible a todos los tratamientos incluidas las terapias con Igs y el TCMH, y las consideraciones importantes para los países en desarrollo.

AUTORÍA

Estos principios esenciales para el cuidado de los pacientes con IDPs han sido promovidos por la Organización Internacional de Pacientes con Inmunodeficiencias Primarias (IPOPI, por sus siglas en inglés) y desarrollados por un equipo multidisciplinario de trabajo de 30 expertos en el cuidado de las IDPs de 12 países en 6 continentes. Durante un periodo de 2 años, este grupo revisó las mejores prácticas y directrices de cuidado, y ha evaluado las necesidades de aquellos que proporcionan y reciben cuidados y tratamientos para las IDPs internacionalmente. Se han incluido a representantes de organizaciones de pacientes y de enfermeras especialistas en inmunología.

REFERENCIAS

1. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* (2014) 5:54.doi:10.3389/fimmu.2011.00054
2. Maggadottir SM, Sullivan KE. The intersection of immunodeficiency and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol* (2014) 26(5):570–8.doi:10.1097/BOR.000000000000091

3. Blore J, Haeney M. Primary antibody deficiency and diagnostic delay. *Br Med J* (1989) 298:516–7. doi:10.1136/bmj.298.6672.516
4. Cunningham-Rundles C. Clinical and immunologic analyses of 103 patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* (1989) 9:22–33. doi:10.1007/BF00917124
5. DeVries E, Driessen G. Primary immunodeficiencies in children: a diagnostic challenge. *Eur J Pediatr* (2011) 170(2):169–77. doi:10.1007/s00431-010-1358-5
6. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000–2009. *N Engl J Med* (2014) 371:434–46. doi:10.1056/NEJMoa1401177
7. Touzot F, Hacein-Bey-Abina S, Fischer A, Cavazzana M. Gene therapy for inherited immunodeficiency. *Expert Opin Biol Ther* (2014) 14(6):789–98. doi:10.1517/14712598.2014.895811
8. De Vries E; European Society for Immunodeficiencies (ESID) members. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol* (2012) 167:108–19. doi:10.1111/j.1365-2249.2011.04461.x
9. Hernandez-Trujillo HS, Chapel H, Lo Re VIII, Notarangelo LD, Gathmann B, Grimbacher B, et al. Comparison of American and European practices in the management of patients with primary immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol* (2012) 169:57–69. doi:10.1111/j.1365-2249.2012.04588.x
10. Modell F, Puente D, Modell V. From genotype to phenotype. Further studies measuring the impact of a Physician Education and Public Awareness Campaign on early diagnosis and management of primary immunodeficiencies. *Immunol Res* (2009) 44(1–3):132–49. doi:10.1007/s12026-008-8092-3
11. Gardulf A, Björvell H, Gustafson R, Hammarström L, Smith CI. The life situations of patients with primary antibody deficiency untreated or treated with subcutaneous gammaglobulin infusions. *Clin Exp Immunol* (1993) 92:200–4. doi:10.1111/j.1365-2249.1993.tb03380.x
12. Chapel HM. Hypogammaglobulinaemia and replacement therapy. *Q J Med.* (1993) 86:136–7.
13. Gardulf A, Nicolay U, Math D, Asensio O, Bernatowska E, Böck A, et al. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Allergy Clin Immunol.* (2004) 114:936–42.
14. Gardulf A, Andersen V, Björkander J, Ericson D, Frøland SS, Gustafson R, et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet.* (1995) 345:365–9.
15. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Al Herz W, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside. *J Clin Immunol.* (2013) 33:1078–87. doi: 10.1007/s10875-013-9901-6.
16. Buckley R. Molecular Defects in Human Severe Combined Immunodeficiency and Approaches to Immune Reconstitution. *Annual review of Immunology.* (2004) 22: 625–55. doi: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104614
17. Myers LA, Patel DD, Puck JM, Buckley RH. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency (SCID) in the neonatal period leads to superior thymic output and improved survival. *Blood.* (2002) 99: 872–78.
18. Brown L, Xu-Bayford J, Allwood Z, Slatter M, Cant A, Davies EG, et al. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening. *Blood.* (2011) 117:3243–6. doi: 10.1182/blood-2010-08-300384.

- 19.Chan K, Puck JM. Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* (2005) 115:391–398. doi: 10.1097/MOP.0b013e32834cb9b0
- 20.Kwan A, Church JA, Cowan MJ, Agarwal R, Kapoor N, Kohn DB, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T cell lymphopenia in California: Results of the first two years. *J Allergy Clin Immunol.* (2013) 132:140-150. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.024.
- 21.Gaspar HB, Hammarström L, Mahlaoui N, Borte M, Borte S. The Case for Mandatory Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *J Clin Immunol.* (2014) 34:393–397.
- 22.Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA.* (2014) 312(7):729-38. doi: 10.1001/jama.2014.9132.
- 23.Available from: <http://www.rare-diseases.eu>
- 24.UKPIN: UK Primary Immunodeficiency Network [Internet]. UKPIN [updated 2014 Jun 30; cited 2014 Aug 07]. Available from: www.ukpin.org.uk
- 25.DH Partnerships for Children, Families and Maternity/ CNO Directorate (UK). *Transition: moving on well. A good practice guide for health professionals and their partners on transition planning for young people with complex health needs or a disability [Internet].* NIH Publication. 2008 Feb.[cited 2014 Aug 07]. 81p. Available from: http://www.bacdis.org.uk/policy/documents/transition_moving-on-well.pdf
- 26.Keller M, Glessner J, Resnick E, Perez E, Chapel H, Lucas M, et al. Burden of copy number variation in common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol.* (2014) 177: 269–271. doi: 10.1111/cei.12255.
- 27.Orange JS, Glessner JT, Resnick E, Sullivan KE, Lucas M, Ferry B, et al. Genome-wide association identifies diverse causes of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* (2011) 127(6):1360–7. doi: 10.1016/j.jaci.2011.02.039.
- 28.CEREDIH: Le Centre de Référence Déficits Immunitaires Héritaires [Internet]. Paris: CEREDIH; (2014) [cited 2014 Sep 04]. Available from: <https://www.ceredih.fr/>
- 29.CEREDIH: The French PID study group. The French national registry of primary immunodeficiency diseases. *Clin Immunol.* (2010) 135:264-272. doi: 10.1016/j.clim.2010.02.021. PubMed PMID: 20399414.
- 30.UK Department of Health. *Demand Management Plan for Immunoglobulin Use. [Internet]* London. Department of Health (2008) [cited 2014 Aug 07]. 11p. Available from: http://www.ivig.nhs.uk/documents/Demand_Management_Plan_SECOND_EDITION.pdf
- 31.ESID: European Society for Immunodeficiencies. [Internet]. ESID [cited 2014 Aug 07]. Available from: <http://esid.org/>
- 32.USIDNET. *A program of IDF.* (2014) [cited 2014 Aug 07]. Available from: <http://usidnet.org/usidnet-registry/publications>
- 33.Sullivan KE, Puck JM, Notarangelo LD, Fuleihan R, Calder T, Wang C, et al. USIDNET: A Strategy to Build a Community of Clinical Immunologists. *J Clin Immunol* (2014) 34:428-435. doi: 10.1007/s10875-014-0028-1.
- 34.Parvaneh N, Casanova JL, Notarangelo LD, Conley ME. Primary immunodeficiencies: a rapidly evolving story. *J Allergy Clin Immunol.* (2013) 131:314-23. doi: 10.1016/j.jaci.2012.11.051.
- 35.Jeffrey Modell Foundation. *Global PI Village [Internet].* Jeffrey Modell Foundation. [cited 2014 Aug 07]. Available from: <http://www.info4pi.org/jmf/>
- 36.Available from: <http://www.irdirc.org>
- 37.*International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI).* [Internet]. [cited 2014 Aug 7]. Available from: <http://www.ipopi.org/>

38. National Member Organisations of IPOPI. [Internet]. [cited 2014 Aug 07]. Available from: <http://www.ipopi.org/index.php?page=member-organisations>
39. IPOPI Immunoglobulin list [Internet]. IPOPI; c2011 [cited 2014 Aug 07]. Available from: <http://www.ipopi.org/index.php?page=immunoglobulin-countries>
40. Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: Relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol.* (2010) 125:1354-1360. doi: 10.1016/j.jaci.2010.02.040.
41. Orange JS, Ballow M, Stiehm ER, Ballas ZK, Chinen J, De La Morena M, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in Primary Immunodeficiency: a working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* (2012) 130:1-24. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.002.
42. Gardulf A, Nicolay U. Replacement IgG therapy and self-therapy at home improve the health-related quality of life in patients with primary antibody deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* (2006) 6:434-442. doi:10.1097/01.all.0000246619.49494.41
43. World Health Organization. 18th WHO Model List of Essential Medicines [Internet]. April 2013 [cited 2014 August 7]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML_18_eng.pdf?ua=1
44. World Health Organization. 4th WHO Model List of Essential Medicines for Children [Internet]. April 2013 [cited 2014 August 7]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML_18_eng.pdf?ua=1
45. Brennan VM, Salomé-Bentley NJ, Chapel H. Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol.* (2003) 133:247-251. doi: 10.1046/j.1365-2249.2003.02199.x
46. Espanol T, Prevot J, Drabwell J, Sondhi S, Olding L. Improving current immunoglobulin therapy for patients with primary immunodeficiency: quality of life and treatment views [Internet]. *Patient Preference and Adherence.* (2014) 8:621-629. doi:<http://dx.doi.org/10.2147/PPA.S60771>
47. Obenga G, Mahlaoui N, Launay O. *Recommandations vaccinales chez les patients atteints de déficit immunitaire héréditaire* [Internet]. Centre de Référence Déficiences Immunitaires Héritaires. (2009) [cited 2014 Aug 07]. 7p. Available from: http://www.ceredih.fr/documents/Recos_Vaccins_20091113.pdf
48. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol.* (2014) 133(4):1134-41. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.028.
49. Shearer WT, Fleischer TA. For the Medical Advisory Committee of the Immune Deficiency Foundation. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J Allergy Clin. Immunol.* (2014) 133:961-6. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.043.
50. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A, et al. Attending to Warning Signs of Primary Immunodeficiency Diseases Across the Range of Clinical Practice, *J. Clin. Immunol* (2014) 34:10-22.
51. H. M. Chapel .Consensus on diagnosis and management of primary antibody deficiencies. Consensus Panel for the Diagnosis and Management of Primary Antibody Deficiencies. *BMJ.* (1994) 308: 581-585

52. Spickett GP, Askew T, Chapel HM. Management of primary antibody deficiency by consultant immunologists in the United Kingdom: a paradigm for other rare diseases. *Qual Health Care*. (1995) 4:263-8.
53. Gathmann B, Binder N, Ehl S, Kindle G; ESID Registry Working Party. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. *Clin Exp Immunol*. (2012) 167:479-91. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04542.x.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran que esta investigación fue realizada en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un potencial conflicto de interés. El Editor revisor Klaus Warnatz declara que, a pesar de haber colaborado en la publicación en los últimos 2 años con los autores Helen Chapel y Hubert Bobby Gaspar, el proceso de revisión ha sido gestionado objetivamente.

Recibido: 08 Septiembre 2014; aceptado: 24 Noviembre 2014; publicado en línea: 15 Diciembre 2014.

Cita: Chapel H, Prevot J, Gaspar HB, Español T, Bonilla FA, Solis L, Drabwell J and The Editorial Board for Working Party on Principles of Care at IPOPI (2014) Primary immunodeficiencies – principles of care. *Front. Immunol*. 5:627. doi:10.3389/fimmu.2014.00627 This article was submitted to Primary Immunodeficiencies, a section of the journal *Frontiers in Immunology*. Copyright©2014Chapel, Prevot, Gaspar, Español, Bonilla, Solis, Drabwell and The Editorial Board for Working Party on Principles of Care at IPOPI. This is an open- access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CCBY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.