



PERÚ

Ministerio
de SaludViceministerio
de Prestaciones y
Aseguramiento en SaludInstituto Nacional
de Salud del Niño"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres"
"AÑO DEL FORTALECIMIENTO DE LA SOBERANÍA NACIONAL"

N° 249 -2022-DG-INSN

RESOLUCION DIRECTORAL

Lima, 14 de Setiembre de 2022

Visto, el expediente con Registro DG-N°007118 - 2022, que contiene el Memorando N° 427-DEIDAEMNA-INSN-2022, con el cual se hace llegar la Guía Técnica: "Guía Técnica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de fosfoinositido 3-quinasa (PIK3D) Activado en Pacientes Pediátricos del INSN", Elaborada por la Unidad Funcional de Alergia, Asma e Inmunología;

CONSIDERANDO:

Que, los numerales II y VI del Título Preliminar de la Ley N° 26842, Ley General de Salud, establecen que la protección de la salud es de interés público y por tanto es responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla;

Que, los literales c) y d) del Artículo 12° del Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud del Niño, aprobado por Resolución Ministerial N° 083-2010/MINSA, contemplan dentro de sus funciones el implementar las normas, estrategias, metodologías e instrumentos de la calidad para la implementación del Sistema de Gestión de la Calidad, y asesorar en la formulación de normas, guías de atención y procedimientos de atención al paciente;

Que, con Memorando N°427-DEIDAEMNA-INSN-2022, el Director Ejecutivo de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Medicina del Niño y del Adolescente remite a la Oficina de Gestión de la Calidad la "Guía Técnica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de fosfoinositido 3-Quinasa (PIK3D) Activado en Pacientes Pediátricos del INSN", elaborada por la Unidad Funcional de Alergia, Asma e Inmunología del Instituto Nacional de Salud del Niño;

Que, con Memorando N°554-2022-DG/INSN, de fecha 22 de julio de 2022, la Dirección General aprueba la "Guía Técnica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de fosfoinositido 3-Quinasa (PIK3D) Activado en Pacientes Pediátricos del INSN", elaborada por la Unidad Funcional de Alergia, Asma e Inmunología; y autoriza la elaboración de la resolución correspondiente;

Con la opinión favorable de la Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Medicina del Niño y del Adolescente, el Departamento de Investigación, Docencia y Atención de Medicina Pediátrica y la Oficina de Gestión de la Calidad del Instituto Nacional de Salud del Niño, y;

De conformidad con lo dispuesto en la Ley N° 26842, Ley General de Salud, y el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud del Niño, aprobado con Resolución Ministerial N° 083-2010/MINSA;





PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Prestaciones y
Aseguramiento en Salud

Instituto Nacional
de Salud del Niño

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres"
"AÑO DEL FORTALECIMIENTO DE LA SOBERANÍA NACIONAL"

SE RESUELVE:

Artículo Primero. - Aprobar la "Guía Técnica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Fosfoinosítido 3-Quinasa (PIK3D) Activado en Pacientes Pediátricos del INSN", que consta de (22) paginas, elaborada por la Unidad Funcional de Alergia, Asma e Inmunología del Instituto Nacional de Salud del Niño.

Artículo Segundo. - Encargar a la Oficina de Estadística e Informática, la publicación de la "Guía Técnica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de fosfoinosítido 3-Quinasa (PIK3D) Activado en Pacientes Pediátricos del INSN" en la página web Institucional.

Regístrese, Comuníquese y Publíquese.



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

M.C. JAIME AMADEO TAGAYCO MUÑOZ
DIRECTOR GENERAL (e)
C.M.P. 18872 - R.N.E. 034554



JATM/REK DISTRIBUCIÓN:

- () DG
- () DA
- () DE
- () OEI
- () OAJ
- () OGC



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

**GUIA TÉCNICA PARA
DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO
DEL SÍNDROME DE
FOSFOINOSITIDO 3-QUINASA δ
(PIK3CD) ACTIVADO EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL
INSTITUTO NACIONAL DE
SALUD DEL NIÑO**

Unidad Funcional de Alergia, Asma e Inmunología

Enero 2022

INDICE

I. FINALIDAD:	3
II. OBJETIVOS:	3
III. AMBITO DE APLICACION:	3
IV. NOMBRE DEL PROCESO A ESTANDARIZAR:	3
V. CONSIDERACIONES GENERALES	3
5.1. DEFINICIONES OPERATIVAS	3
5.2. ETIOLOGÍA	4
5.3. FISIOPATOLOGÍA	4
5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	5
5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS	5
VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS	5
6.1. CUADRO CLINICO	5
6.2. DIAGNÓSTICO	6
6.3. EXÁMENES AUXILIARES	7
6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD RESOLUTIVA (III-2)	8
6.5. COMPLICACIONES	14
6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA	14
6.7. FLUXOGRAMA	15
VII. RECOMENDACIONES	16
VIII. ANEXOS	17
IX. BIBLIOGRAFIA	20

**GUIA TÉCNICA PARA DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE FOSFOINOSITIDO 3-
QUINASA δ (PIK3CD) ACTIVADO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE
SALUD DEL NIÑO**

I. FINALIDAD:

- Contribuir con la estandarización del diagnóstico y tratamiento del Síndrome de fosfoinositido 3-quinasa δ activado (PIK3CD) en pacientes pediátricos del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN), Breña a través de recomendaciones clínicas formuladas a través de la mejor evidencia disponible
- Disminuir la morbilidad asociada Síndrome de PIK3CD activado en el Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN), Breña mejorando desenlaces clínicos como control de síntomas, calidad de vida, mortalidad.

II. OBJETIVOS:

2.1. OBJETIVO GENERAL

- Estandarizar el manejo del paciente pediátrico con diagnóstico de Síndrome de PIK3CD activado en pacientes pediátricos.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la patogénesis y las características clínicas del Síndrome de PIK3CD activado en pacientes pediátricos.
- Establecer los criterios para el diagnóstico clínico del Síndrome de PIK3CD activado en pacientes pediátricos.
- Establecer los criterios para el diagnóstico laboratorio y genético del Síndrome de PIK3CD activado en pacientes pediátricos.
- Establecer los criterios para el tratamiento farmacológico del Síndrome de PIK3CD activado en pacientes pediátricos.

III. AMBITO DE APLICACION:

Unidad Funcional de Alergia, Asma e Inmunología del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN), Breña.

IV. NOMBRE DEL PROCESO A ESTANDARIZAR:

Proceso	CIE 10
Síndrome de PIK3CD activado (Síndrome de células-T senescentes-linfadenopatía-inmunodeficiencia por una mutación activadora de p110delta)	D81.8

GUIA TÉCNICA PARA DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE FOSFOINOSITIDO 3-QUINASA δ (PIK3CD) ACTIVADO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. DEFINICIONES OPERATIVAS (1)

El síndrome de PIK3CD es una enfermedad de inmunodeficiencia primaria reconocida recientemente. Tiene un trasfondo genético basado en mutaciones relacionadas con el gen PI3KD. La proteína codificada por este gen se expresa predominantemente en leucocitos y juega un papel destacado en la supervivencia, proliferación y activación. Clínicamente, este síndrome se asemeja a la inmunodeficiencia común variable (ICV), pero, además, las características clínicas de la inmunodeficiencia celular son evidentes junto con la autoinmunidad. Por lo tanto, PIK3CD es una inmunodeficiencia combinada. El PIK3CD también ha sido denominado como "mutación activadora de p110D que causa células T senescentes, linfadenopatía e inmunodeficiencia" (enfermedad de PASLI).

5.2. ETIOLOGÍA (1)

Está causada por una mutación de ganancia de función en el gen PIK3CD que codifica la subunidad catalítica p110 δ de la fosfoinositido 3-quinasa δ (PI3K δ) (PIK3C δ -1). También se ha descrito un síndrome similar causado por una mutación en el gen PIK3R1 que codifica la subunidad reguladora p85 α de PI3KD (PIK3C δ -2).

5.3. FISIOPATOLOGÍA (1,2)

Patogenia y genética

Las fosfoinositido 3-quinasas (PI3K) pertenecen a la familia de quinasas que tienen un papel importante en la señalización intracelular en diversas células de mamíferos. Los PI3K constan de tres clases diferentes, a saber. PI3K α , PI3K β y PI3K δ . Cada clase de PI3K consta de 3 subunidades catalíticas y 5 subunidades reguladoras. Actúa aguas abajo de varios receptores de citosinas, receptores de células T (TCR), receptores de células B (BCR) y receptores tipo Toll (TLR). También participa en funciones celulares como la proliferación, el tráfico, la diferenciación y la supervivencia. PI3K δ consta de subunidades catalíticas (p110 α , p110 β y p110 δ codificadas por PIK3CA, PIK3CB y PIK3CD respectivamente) y subunidades reguladoras (p85 α , p55 α , p50 α , p85 β , p55 γ). Entre las subunidades reguladoras, p85 α , p55 α , p50 α están codificadas por PIK3R1, mientras que p85 β , p55 γ están codificadas por PIK3R2 y PIK3R3 respectivamente.

Tanto p85 α como p110 δ se incluyen en las PI3K de clase IA. Desempeñan un papel importante en el desarrollo, la diferenciación y las funciones de las diferentes etapas de los linfocitos T y B. La subunidad catalítica p110 δ codificada por el gen PIK3CD se expresa predominantemente en células madre hematopoyéticas, linfocitos y células mieloides. La ganancia de mutaciones funcionales en el gen PIK3CD conduce a la hiperactividad de PI3KD y la senescencia de las células T efectoras. Por tanto, estas variantes conducen a la activación del síndrome de PI3KD (PIK3C δ tipo I). Las mutaciones en el gen PIK3R1, subunidad reguladora que codifica unidades p85 α , p55 α , p50 α conducen a PIK3C δ tipo 2 o PASLI-R1.

Mecanismo de autoinmunidad y linfoproliferación

La activación de las tirosinas quinasas receptoras (RTK) reclutas ciertos adaptadores (a saber, proteínas de la familia Gab2 o IRS) que se unen a la

subunidad p85 (subunidad reguladora) de PI3K y conducen a la activación de las subunidades catalíticas p110 α , β , δ de PI3K. PI3K δ convierte el fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP2) en fosfatidilinositol 3, 4,5-trifosfato (PIP3) que recluta PDK1, PDK2 (mTORC2) y AKT (AKT Serina / Treonina Quinasa 1) a la membrana plasmática. La fosforilación de AKT se lleva a cabo por PDK1 en Thr308 y por PDK2 en Ser473. Esto conduce a una mayor regulación de la vía de señalización de mTOR y una mayor producción de factores de transcripción, FOXO (FOXO1, FOXO3A, FOXO4). Estos factores de transcripción ingresan al núcleo y provocan la transcripción de genes como CDN1A (p21 Cip1), CDN1B (p27 Kip1), Fas-L (TNFL6) y BIM, que están involucrados en el proceso de apoptosis y regulación del ciclo celular. Desregulación de esta vía como se observa en pacientes con PIK3C δ que conduce a autoinmunidad y linfoproliferación.

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS (3)

En la literatura existen pocos estudios que reporten datos epidemiológicos del síndrome de PIK3CD. Se estima una prevalencia de 0,91 casos por 100.000 niños. Se presenta generalmente al nacer y en pacientes menores de 2 años como lesión única, nodular, de crecimiento rápido y progresivo. No existen datos epidemiológicos nacionales publicados actualmente en el Perú. En nuestra experiencia de la UFAAI tenemos diagnosticados molecularmente seis pacientes, de los cuales un paciente fallecido

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS (1,4)

El PIK3CD es una enfermedad genética que sigue un modo de herencia autosómico dominante. La literatura reciente también ha sugerido el papel del mosaicismo gonadal paterno en la herencia del síndrome de PI3-quinasa delta activada.

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLINICO (6-8)

6.1.1. SIGNOS Y SÍNTOMAS

Las presentaciones clínicas en pacientes con PIK3CD pueden variar desde infecciones graves y linfoproliferación en el grupo de edad temprana hasta un paciente adulto asintomático.

El fenotipo clínico se podría puntualizar de la siguiente manera:

- Autoinmunidad
- Neumonía y bronquiectasias
- Linfadenopatía crónica, hiperplasia de nódulos linfáticos, linfoma
- Herpes recurrente
- Esplenomegalia
- Enteropatía

Muchas de estas manifestaciones clínicas son similares a las observadas en pacientes con formas monogénicas de inmunodeficiencia común variable, como la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA4) y la deficiencia de proteína de anclaje tipo beige y sensible a lipopolisacáridos (LRBA).

GUIA TÉCNICA PARA DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE FOSFOINOSITIDO 3-QUINASA δ (PIK3CD) ACTIVADO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

En la serie más grande de 53 pacientes notificada hasta la fecha, las infecciones recurrentes del tracto respiratorio (neumonía seguida de otitis media y rinosinusitis) fueron las manifestaciones clínicas más comunes.

Las infecciones bacterianas fueron causadas con mayor frecuencia por *Haemophilus influenza* y *Streptococcus pneumoniae* similar a la observada en pacientes con deficiencias de anticuerpos. Otros patógenos menos comunes aislados fueron *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis* y *Klebsiella* sp. Las infecciones recurrentes de las vías respiratorias provocaron bronquiectasias en más de la mitad de estos pacientes. Las infecciones bacterianas invasivas no se observan comúnmente en estos pacientes.

Además, aproximadamente la mitad de estos pacientes a menudo tienen infecciones crónicas que no se resuelven con el grupo de virus del herpes, por ejemplo, virus de Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus (CMV) y virus del herpes simple (HSV). La susceptibilidad al VEB y otras infecciones por virus del herpes en pacientes con PIK3CD es intrigante, ya que las infecciones virales se observan típicamente con mutaciones de pérdida de función y defectos en la inmunidad mediada por células. Sin embargo, el mecanismo exacto de susceptibilidad a las infecciones virales en pacientes con PIK3CD no se ha definido claramente, pero se han propuesto varias teorías.

Otras infecciones que se han informado con poca frecuencia en estos pacientes incluyen *Cryptosporidium* sp. Y *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG). Se notificó inflamación granulomatosa en el lugar de la vacunación con BCG en 1 paciente.

La linfoproliferación crónica no maligna (en forma de linfadenopatía generalizada y hepatoesplenomegalia) es una característica común que se observa en aproximadamente 3/4 de todos los pacientes. El examen histológico de los ganglios linfáticos revela una ausencia o atenuación de las zonas del manto folicular. Los centros germinales son alterados por células T auxiliares foliculares. Otra característica importante es la agregación de células B monocitóticas en el espacio parasinusoidal. Pocos pacientes tienen hallazgos linfoproliferativos similares a los pacientes postrasplante con un infiltrado polimórfico formado por células T y B, células plasmáticas y macrófagos epitelioides. Algunos pacientes pueden mostrar células positivas para CMV o EBV en los ganglios linfáticos, pero esto es diferente de la mononucleosis infecciosa florida.

Aparte de algunos informes de infección por *Candida* en pacientes con PIK3CD, la infección fúngica invasiva no se observa con frecuencia.

También se han notificado con frecuencia manifestaciones autoinmunes (predominantemente citopenias y glomerulonefritis) en aproximadamente 1/3 de estos pacientes.

6.2. DIAGNÓSTICO

6.2.1. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICOS (1,4)

Para determinar si un individuo tiene el síndrome delta de PI3K activado, generalmente se encuentran niveles atípicos de inmunoglobulinas. Los criterios puntuales serían los siguientes:

- Pruebas genéticas: la secuenciación de los genes de la vía PI3K / AKT, especialmente PIK3CD y PIK3R1, establece un caso confirmado de síndrome PIK3CD activado.
- Hallazgos de laboratorio: células T senescentes (CD57+ CD3+) aumentadas define un caso altamente sospechoso de síndrome PIK3CD activado.
- Cuadro clínico: los hallazgos siguientes definen un caso sospechoso de síndrome PIK3CD activado.
 - Autoinmunidad
 - Neumonía y bronquiectasias
 - Linfadenopatía crónica, hiperplasia de nódulos linfáticos, linfoma
 - Herpes recurrente
 - Esplenomegalia
 - Enteropatía

6.2.2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL (1,4)

El diagnóstico diferencial del síndrome delta de PI3K activado incluye:

- Inmunodeficiencia común variable
- Agammaglobulinemia primaria
- Síndromes de hiperinmunoglobulina M
- Linfoma
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

6.3. EXÁMENES AUXILIARES

6.3.1. DE PATOLOGÍA CLÍNICA (1,2,4)

Las descripciones generales de las anomalías inmunológicas observadas en pacientes se pueden señalar en el **Anexo 1**.

6.3.2. CITOMETRÍA DE FLUJO (1)

Las células T senescentes (CD57+ CD3+), en particular, a menudo están aumentadas en pacientes con PIK3C δ y son una de las manifestaciones de laboratorio características de PIK3C δ (**Anexo. 2**). Estas células también tienden a mejorar con el tratamiento. Este hallazgo define **un caso de alta sospecha de síndrome PIK3CD activado**.

GUIA TÉCNICA PARA DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE FOSFOINOSITIDO 3-QUINASA δ (PIK3CD) ACTIVADO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

6.3.3. EXAMANES ESPECIALIZADOS COMPLEMENTARIOS (1)

La señalización hiperactiva de PI3K es característica de los pacientes con PIK3CD. La AKT fosforilada puede utilizarse como marcador para realizar estudios funcionales en estos pacientes.

Las células senescentes se caracterizan por el acortamiento de los telómeros. Los telómeros acortados en los linfocitos totales se han informado anteriormente en un paciente anciano con PIK3C δ , así como en un paciente joven con PIK3CD. Los linfocitos T CD8+ sin tratamiento previo de pacientes con PIK3CD habían acortado la longitud absoluta de los telómeros en comparación con los de los controles de la misma edad.

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD RESOLUTIVA (III-2)

6.4.1. MEDIDAS GENERALES (1,4,5)

Dado que el perfil clínico de los pacientes con PIK3CD varía en espectro, desde las formas más leves hasta las manifestaciones graves que amenazan la vida, las opciones terapéuticas también pueden variar desde la simple observación hasta el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH).

Dado que el perfil de infección es similar a las deficiencias de anticuerpos, los agentes antimicrobianos utilizados para la profilaxis también son los mismos. Los agentes más utilizados son trimetoprim/sulfametoxazol y azitromicina. En cuanto a las dosis, se sugiere azitromicina en dosis de 5 mg/kg vía oral a días alternos (3 días semana) o bien trimetoprim-sulfametoxazol en dosis de 5 mg/kg vía oral con la misma periodicidad. Según el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) se dispone de Azitromicina de 500mg en tabletas y trimetoprim-sulfametoxazol de (200 mg + 40 mg) /5 mL en Suspensión Oral por 60mL, 80 mg+16mg/mL x 5 mL en inyectable, 800 mg + 160 mg en tableta y 400mg + 80mg en tableta.

6.4.2. TERAPEUTICA (1,4,5)

Terapia de reemplazo con inmunoglobulina

Como estos pacientes pueden tener defectos en la producción y las funciones de anticuerpos, la mayoría de los estudios han mostrado una respuesta a la terapia de reemplazo de inmunoglobulina (TRI). Las inmunoglobulinas endovenosas están constituidas en su mayor parte por IgG. Puede administrarse por vía intravenosa (IgEV) o subcutánea (IgSC). La dosis habitual de IgEV es de 0,4g/kg/mes. En presencia de bronquiectasias, la dosis puede aumentarse a 0,6g/kg/mes. Según PNUME la presentación disponible es la Inmunoglobulina humana al 5% en solución inyectable. Es beneficioso para disminuir las infecciones respiratorias recurrentes, sin embargo, puede que no sea de mucha ayuda para prevenir las infecciones por herpes, la autoinmunidad y la linfoproliferación.

Trasplante de células madre hematopoyéticas

El TCMH ha sido útil para tratar linfomas e infecciones potencialmente mortales en estos pacientes. Hay escasos datos, pero la mayoría de los estudios publicados han mostrado una buena respuesta al TCMH. Sin embargo, los datos de seguimiento a largo plazo de estos pacientes que han sido trasplantados siguen faltando. Dado que no es una terapia estandarizada, en nuestro contexto solo puede utilizarse en el contexto de ensayos clínicos.

Inmunomoduladores

La terapia inmunomoduladora es útil en presencia de características clínicas de autoinmunidad: citopenias, enfermedad renal, artritis, colitis inflamatoria, colangitis esclerosante, etc. Las citopenias autoinmunes se han tratado con corticoides, rituximab y esplenectomía. Se ha realizado trasplante de hígado en pacientes con colangitis esclerosante. El rituximab también ha sido útil en la linfoproliferación no neoplásica.

Dosis de corticoides: prednisona 1mg/kg/día vía oral. Según PNUME se dispone de prednisona de 5mg, 25mg y 50mg en tabletas)

Dosis de rituximab: 375 mg/m²/semana 2-4 dosis en infusión IV. Según PNUME se dispone de rituximab de 10mg/mL por ampollas de 10 y 50mL.

Tratamiento con sirolimus

Sirolimus (rapamicina) es un inhibidor de mTOR, que participa en el metabolismo de las células T y la regulación inmunitaria. Se ha descubierto que es útil para disminuir la hepatoesplenomegalia, la linfadenopatía, restaurar la proliferación de células T y tratar la linfoproliferación no neoplásica. La respuesta es moderadamente satisfactoria para las citopenias y los síntomas gastrointestinales. Dado que es una terapia disponible en nuestro medio, se considera la terapia de elección para abordar la linfoproliferación en pacientes PIK3CD.

Dosis de sirolimus: 0,8 mg/m² administrados dos veces al día vía oral. Según PNUME se dispone de Sirolimus en tableta de 1g.

La evidencia respecto al tratamiento con Sirolimus se cita a continuación.

Lucas et al (9), informaron de un paciente con diagnóstico de síndrome PI3KD activado gravemente afectado por linfoproliferación extrema tratado con rapamicina (concentraciones de fármaco iguales a 15 ng / ml). Se observó una reducción de los recuentos de células T CD8⁺ a números normales en aproximadamente cuatro meses y se observó un incremento en el porcentaje de células T en muestras de células mononucleares de sangre periférica. Este efecto fue específico ya que las células T CD4⁺, que no se expandieron en los pacientes, no mostraron disminución en el número después de la terapia con

GUIA TÉCNICA PARA DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE FOSFOINOSITIDO 3-QUINASA δ (PIK3CD) ACTIVADO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

rapamicina. Clínicamente, se observó una reducción de la hepatoesplenomegalia y linfadenopatía.

Elkaim et al (10), recogieron y revisaron los registros médicos y biológicos de 36 pacientes con PIK3CD2 genéticamente diagnosticados. La mayoría de los pacientes recibieron terapia de reemplazo de inmunoglobulina desde la infancia para reducir la incidencia de infecciones. Desde el diagnóstico de PIK3CD2, se inició a 6 pacientes tratamiento con rapamicina a largo plazo basándose en el conocimiento de que la diana de serina/treonina cinasa de rapamicina es activada por la señalización de PI3K, y que el tratamiento con rapamicina fue beneficioso en pacientes con PIK3CD1. Para 2 pacientes con PIK3CD2 en la cohorte, el tratamiento con rapamicina fue beneficioso. Para 1 paciente, el tratamiento condujo a la desaparición de la conjuntivitis crónica y la normalización del tamaño de la amígdala, y para otro paciente, el tratamiento condujo a la reducción del tamaño de los ganglios linfáticos, hígado y bazo; sin embargo, los autores refieren que el efecto de este tratamiento sobre el número de células de linfocitos y los títulos de anticuerpos durante un período de tiempo más largo debería ser investigado más a fondo. La evaluación de la eficacia del tratamiento con rapamicina en los otros pacientes con PIK3CD2 en la cohorte no fue posible debido al corto período de tratamiento. Aunque el tratamiento continuo con rapamicina podría resultar muy beneficioso para los pacientes con PIK3CD2, se debe sopesar el riesgo de efectos secundarios no deseados fuera del sistema inmune.

Tang et al (11), recogieron y analizaron los datos del fenotipo clínico, inmunológico, el tratamiento y el pronóstico de 15 pacientes con PIK3CD, que visitaron el Hospital Infantil de la Universidad Médica de Chongqing, el Hospital Universitario de la Universidad de Pekín y el Hospital de Niños de Shenzhen de junio de 2014 a noviembre de 2016. De los 15 pacientes, 11 eran varones y 4 pacientes restantes eran mujeres. Después de 1-29 meses de seguimiento, 13 de los 15 casos seguían sobreviviendo, de los cuales 5 casos recibieron terapia intravenosa regular de inmunoglobulina, con frecuencia reducida de infecciones y mejoría de la gravedad de las mismas; 3 casos recibieron tratamiento con rapamicina oral a la dosis de 1 mg/ (m²-d) con una disminución de la linfoproliferación no neoplásica y de la hepatoesplenomegalia.

Coulter et al (12), revisaron las características clínicas, inmunológicas, histopatológicas y radiológicas de 53 pacientes con PIK3CD genéticamente definidos. Treinta por ciento de la cohorte fue sometido a al menos 1 curso de tratamiento inmunosupresor para enfermedad linfoproliferativa, autoinmune o inflamatoria; de estos, seis pacientes fueron tratados con rapamicina; 5 experimentaron beneficios, con una disminución de la linfoproliferación neoplásica o no neoplásica, pero la terapia se detuvo en el quinto paciente debido a efectos secundarios. Dentro de estos pacientes, se reporta el caso de un niño que tenía un linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes, el cual

retrocedió de una masa de nódulos tumorales de 9x6 cm a una placa eritematosa de 5x4 cm de diámetro luego de 6 semanas de tratamiento con rapamicina.

6.4.3. EFECTOS ADVERSOS O COLATERALES CON EL TRATAMIENTO

SIROLIMUS

En el estudio publicado por Teachey et al. (13) se reporta que ninguno de las pacientes que recibió sirolimus presentó toxicidades grado 3 (toxicidad severa e indeseable) o 4 (toxicidad que amenaza la vida o incapacita de forma importante). Además, en la discusión se menciona que los efectos adversos más comunes encontrados en pacientes que toman sirolimus incluyen hipercolesterolemia, hipertensión y mucositis. Un riesgo aumentado de infecciones es muy raro cuando se usa como un solo agente; sin embargo, cuando se combina con otros agentes inmunosupresores el riesgo aumenta.

Noguera et al. (14) en su artículo de revisión acerca del sirolimus señala que las reacciones adversas más frecuentes son la hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, trombocitopenia y leucopenia; y que los efectos adversos más problemático son la hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Su mecanismo se desconoce, pero la hipercolesterolemia se correlaciona bien con la dosis, aunque la severidad de la hipertrigliceridemia es generalmente mayor. La hiperlipemia se puede controlar con dieta e hipolipemiantes, como el ácido fibrico y los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas). Parece ser que los pacientes responden mejor a los fibratos que a las estatinas, pero se necesitan más estudios. Las estatinas y el sirolimus interaccionan a nivel del metabolismo, resultando en un incremento de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, con un posible aumento del riesgo de rabdomiolisis que producen éstos. La suspensión temporal o la disminución de la dosis de sirolimus a causa de la hiperlipemia puede ser necesaria en algunos casos, sobre todo en pacientes diabéticos. De todas formas, el porcentaje de pacientes que suele requerir suspensión del tratamiento es muy bajo. En un estudio, después de una reducción de la dosis, todos los pacientes pudieron ser mantenidos con sirolimus sin recurrencia de la hipertrigliceridemia. En el caso de las citopenias, estas se pueden resolver espontáneamente y es un efecto adverso concentración dependiente.

Meier-Kriesche et al. (15) en su revisión acerca de toxicidad y eficacia del sirolimus reporta que de acuerdo a la literatura concentraciones del fármaco superiores a 15ng/ml parecen estar asociadas a un mayor incremento de citopenia e hiperlipemia, mientras que concentraciones inferiores a 6ng/ml se asocian a un aumento de la incidencia de rechazo agudo de trasplante, por lo que se recomienda que las concentraciones se mantengan en este rango (6ng/ml a 15 ng/ml).

GUÍA TÉCNICA PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE FOSFOINOSITIDO 3-QUINASA δ (PIK3CD) ACTIVADO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

TERAPIA CON INMUNOGLOBULINAS

Las siguientes reacciones adversas a medicamentos e incidencias se derivan de la etiqueta del producto, a menos que se especifique lo contrario. Los efectos adversos se informan como efectos de clase en lugar de productos específicos en pacientes adultos y pediátricos (13).

Frecuencia mayor al 10%:

- Cardiovascular: dolor torácico, disminución de la frecuencia cardíaca, hipertensión, hipotensión, aumento de la frecuencia cardíaca, taquicardia
- Dermatológico: Dermatitis, equimosis, prurito en el lugar de la inyección
- Gastrointestinales: dolor abdominal, diarrea, náuseas, dolor abdominal superior, gastroenteritis viral, vómitos
- Hematológicos y oncológicos: anemia, hemólisis, prueba de Coombs directa positiva
- Hepático: aumento de la alanina aminotransferasa sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la bilirrubina sérica (aumento de la bilirrubina sérica directa o aumento de la bilirrubina sérica indirecta)
- Inmunológico: desarrollo de anticuerpos
- Local: hematomas en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, nódulo en el lugar de la inyección, irritación en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección
- Sistema nervioso: escalofríos, mareos, fatiga, dolor de cabeza, aumento de la temperatura corporal, dolor, escalofríos
- Neuromuscular y esquelético: astenia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, mialgia
- Respiratorio: asma, bronquitis, tos, epistaxis, congestión nasal, nasofaringitis, faringitis, rinitis, sinusitis (incluyendo sinusitis aguda), infección del tracto respiratorio superior, sibilancias
- Varios: Fiebre

Frecuencia del 1% a 10%:

- Cardiovascular: malestar torácico, sofocos, soplo cardíaco, edema periférico
- Dermatológicos: dermatitis alérgica, eccema, eritema de la piel, hiperhidrosis, prurito, erupción cutánea, urticaria, xeroderma
- Endocrino y metabólico: deshidratación, aumento de lactato deshidrogenasa, tiroiditis
- Gastrointestinales: distensión abdominal, estomatitis aftosa, dispepsia, flatulencia, gastritis, malestar estomacal
- Genitourinario: cistitis, disuria, infección del tracto urinario
- Hematológicos y oncológicos: Contusión, hematoma, anemia hemolítica, leucopenia, neutropenia
- Hepático: aumento de la aspartato aminotransferasa sérica
- Hipersensibilidad: reacción de hipersensibilidad
- Infección: Influenza, infección viral

- Local: induración en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de la inyección
- Sistema nervioso: depresión, caídas, síndrome de fibromialgia (exacerbación), hipertonía, letargo, malestar general, migraña, miastenia, sensación de frío, vértigo
- Neuromuscular y esquelético: artralgia, derrame articular, hinchazón articular, espasmo muscular, dolor musculoesquelético, dolor de cuello
- Ótico: Otagia
- Respiratorio: disnea, síntomas gripales, dolor orofaríngeo, dolor faringolaríngeo, neumonía, infección viral del tracto respiratorio superior

Frecuencia menor al 1%:

- Cardiovascular: Ataques isquémicos transitorios
- Gastrointestinales: Anorexia
- Infección: absceso subcutáneo
- Sistema nervioso: Ansiedad, meningitis aséptica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (exacerbación)
- Renal: Nefrolitiasis

TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS

Las complicaciones antes, durante y después del TPH incluyen infecciones, toxicidad de la quimioterapia citorreductora, rechazo del injerto, enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y enfermedad linfoproliferativa posterior al trasplante. La incidencia de estos eventos adversos varía según el tipo de HCT, el régimen de acondicionamiento y la enfermedad subyacente.

6.4.4. SIGNOS DE ALARMA (1,4)

La morbilidad especialmente alta en esta enfermedad deriva de la inmunosupresión relativa, por lo cual, los signos de alarma serán los relacionados con la aparición de infecciones

- Fiebre
- Dificultad respiratoria
- Sepsis
- Descompensación hemodinámica

6.4.5. CRITERIOS DE ALTA

Las hospitalizaciones usualmente se dan por las infecciones, principalmente respiratorias. Para el alta, se considera que el paciente:

- Debe encontrarse hemodinamicamente estable
- Debe encontrarse afebril

6.4.6. PRONÓSTICO

Sin el diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado puede existir una alta mortalidad.

GUÍA TÉCNICA PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE FOSFOINOSITIDO 3-
QUINASA δ (PIK3CD) ACTIVADO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE
SALUD DEL NIÑO

6.5. COMPLICACIONES (1,4)

Los pacientes con PIK3CD presentan infecciones a repetición y tienen un mayor riesgo de linfoma. Se han notificado casos de linfoma de Hodgkin y no Hodgkin en estos pacientes. La incidencia de linfoma reportada es tan alta como 13% y muchos de ellos tenían una infección subyacente por VEB.

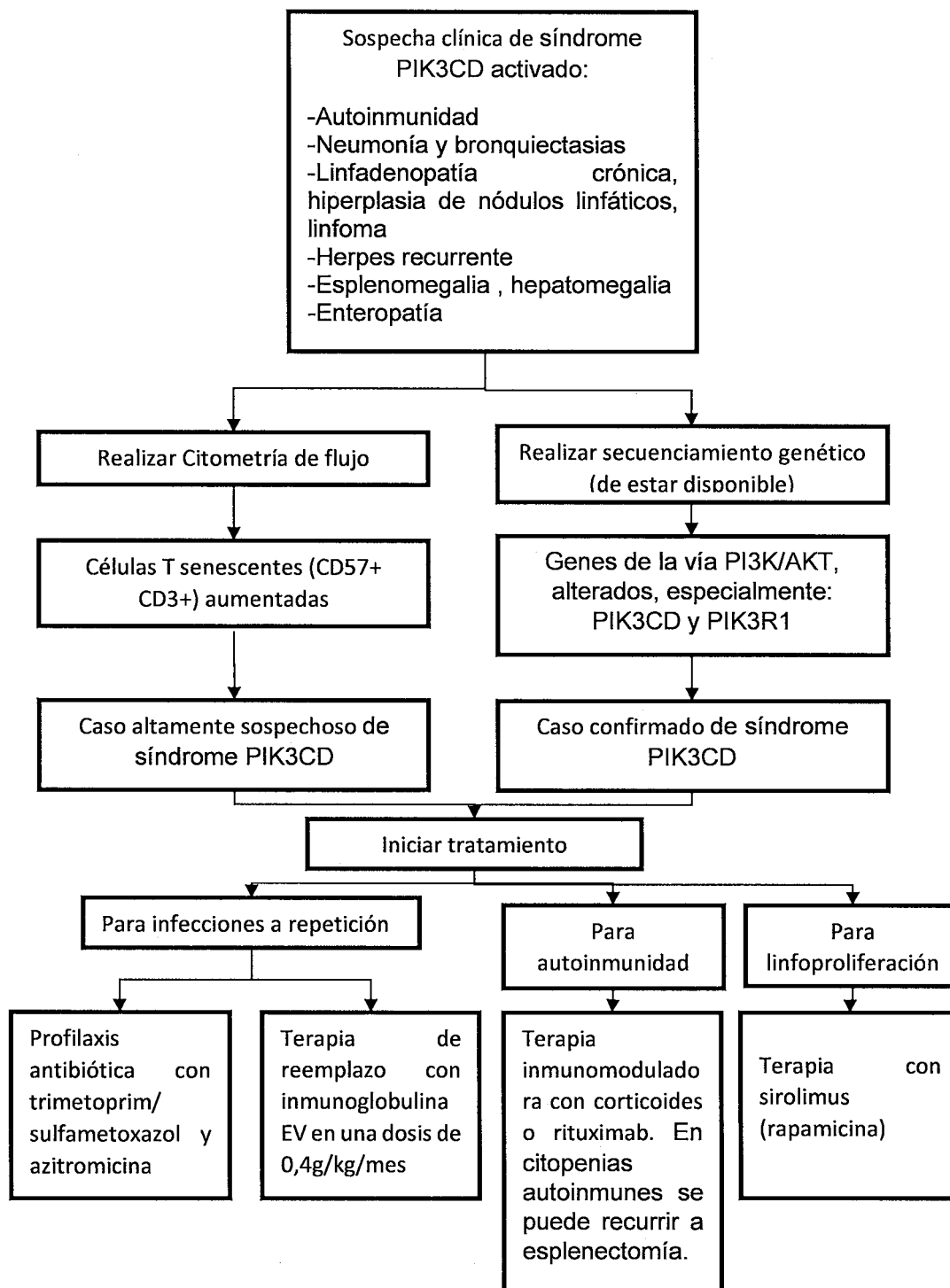
La autoinmunidad es una complicación relacionada a discrasias hematopoyéticas. Se han informado anomalías del neurodesarrollo como retraso del habla y retraso global del desarrollo en pacientes con PIK3CD. Los trastornos generalizados del desarrollo se notifican con mayor frecuencia en pacientes con PIK3CD 2. Los pacientes con PIK3CD, especialmente PIK3CD 2, suelen presentar retraso del crecimiento.

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

Criterios de referencia: en atención primaria se debe considerar la referencia oportuna al III nivel de atención en el contexto de infecciones a repetición, especialmente neumonías, brotes de herpes, enteritis inexplicables. Se puede considerar como referencia los criterios de sospecha clínica para IDP de la Jeffrey Model Foundation (Anexo 3).

Criterios de contrareferencia: el manejo de todo paciente con este cuadro clínico deberá llevarse a cabo en centros que dispongan un inmunólogo clínico, es decir, centros del III nivel de atención. Se puede contrarreferir a un paciente solo para controles habituales de crecimiento y desarrollo; sin embargo, su abordaje debe ser llevado a cabo por especialistas en centros con alta capacidad resolutive.

6.7. FLUXOGRAMA



GUÍA TÉCNICA PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE FOSFOINOSITIDO 3-QUINASA δ (PIK3CD) ACTIVADO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

VII. RECOMENDACIONES

1. La confirmación diagnóstica se realizará mediante la secuenciación de los genes de la vía PI3K/AKT, especialmente PIK3CD y PIK3R1.
2. Se recomienda profilaxis antibiótica en los pacientes con sospecha o confirmación de síndrome PIK3CD activado con trimetoprim / sulfametoxazol y azitromicina. Se sugiere azitromicina en dosis de 5 mg/kg a días alternos (3 días semana) o bien trimetoprim-sulfametoxazol en dosis de 5 mg/kg con la misma periodicidad. Según PNUME se dispone de Azitromicina de 500mg en tabletas y trimetoprim-sulfametoxazol de (200 mg + 40 mg) /5 mL en Suspensión Oral por 60mL, 80 mg+16mg/mL x 5 mL en inyectable, 800 mg + 160 mg en tableta y 400mg + 80mg en tableta.
3. Para los pacientes con alta sospecha o confirmación de síndrome PIK3CD activado se recomienda la terapia de reemplazo con inmunoglobulina en una dosis de 0,4g/kg/mes. En presencia de bronquiectasias, la dosis puede aumentarse a 0,6g/kg/mes. Según PNUME se dispone de inmunoglobulina humana al 5% en solución inyectable.
4. En los pacientes con alta sospecha o confirmación de síndrome PIK3CD activado se recomienda terapia inmunomoduladora con corticoides o rituximab en presencia de características clínicas de autoinmunidad: citopenias, enfermedad renal, artritis, colitis inflamatoria, colangitis esclerosante, etc. En citopenias autoinmunes se puede recurrir a esplenectomía.

Dosis de corticoides: prednisona 1mg/kg/día vía oral. Según PNUME se dispone de prednisona de 5mg, 25mg y 50mg en tabletas)

Dosis de rituximab: 375 mg/m²/semana 2-4 dosis en infusión IV. Según PNUME se dispone de rituximab de 10mg/mL por ampollas de 10 y 50mL.

5. En los pacientes con sospecha o confirmación de síndrome PIK3CD activado se recomienda sirolimus (rapamicina) para disminuir la hepatoesplenomegalia, la linfadenopatía, restaurar la proliferación de células T y tratar la linfoproliferación no neoplásica.

Dosis de sirolimus: 0,8 mg/m² administrados dos veces al día vía oral. Según PNUME se dispone de Sirolimus en tableta de 1g.

VIII. ANEXOS

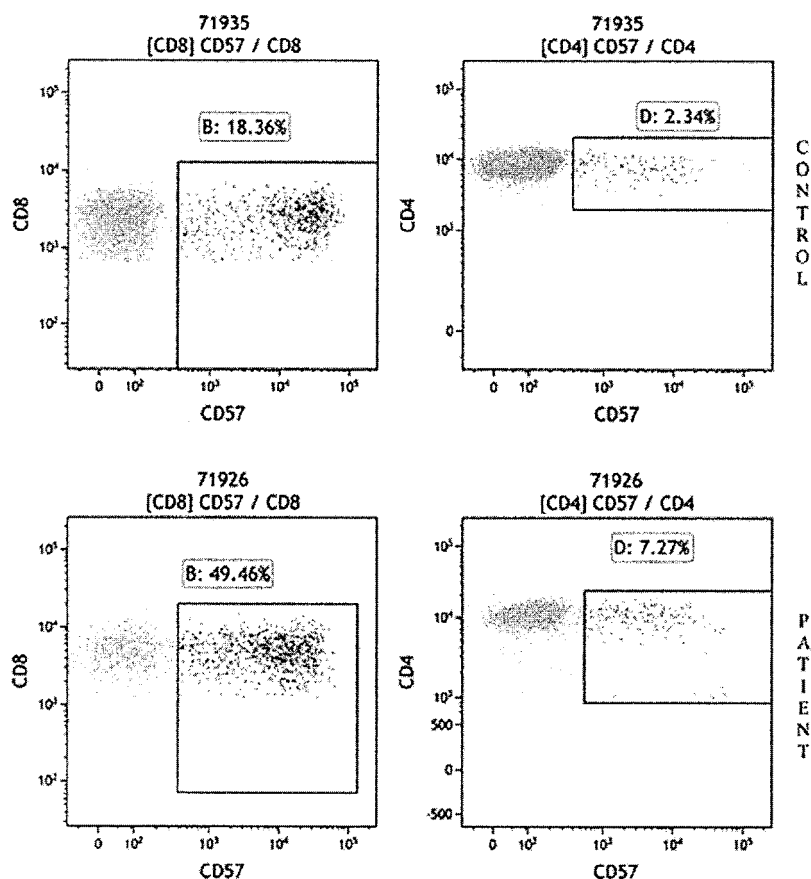
Anexo 1. Investigaciones inmunológicas en PIK3CD

Parámetros inmunológicos	Resultado
IgG en suero	Bajo a normal
IgA sérica	Bajo a normal
IgM en suero	Normal a elevado
Subclases de Ig G	Normal a disminuido
Respuesta Ab anti-polisacáridos	Normal a disminuido
Respuesta Ab anti-péptido	Normal a disminuido
Linfocitos T CD3 +	Disminuido
Linfocitos B CD19 +	Disminuido
CD3- CD16 + 56+ Células asesinas naturales (NK)	Normal a disminuido
CD3 + CD4 + (linfocitos T auxiliares)	Disminuido
CD3 + CD8 + (linfocitos T citotóxicos)	Normal a aumentado
Relación CD4 / CD8	Invertido
CD3 + CD4 / CD8 + CD45RA + (linfocitos T sin tratamiento previo)	Disminuido
CD3 + CD4 / CD8 + CD45RO + (linfocitos T de memoria)	Normal
CD3 + CD8 + CCR7- CD45RA + (linfocitos T citotóxicos efectores)	Aumentado
CD3 + CD8 + CCR7- CD45RA- (linfocitos T citotóxicos de memoria efectora)	Aumentado
CD3 + CD4 + CD25high FoxP3 + (linfocitos T reguladores)	Aumentado
CD3 + CD4 / CD8 + CD57 + (células T senescentes)	Aumentado
ICD19 + CD27 ^{int} CD38 ++ IgM ++ (linfocitos B de transición)	Aumentado
CD19 + CD27 – IgM + IgD + (linfocitos B vírgenes)	Disminuido
CD19 + CD27 + IgM ++ IgD + (linfocitos B tipo zona marginal)	Disminuido
CD19 + CD27 + IgM + IgD + (linfocitos B de memoria no conmutados)	Normal a disminuido
CD19 + CD27 + IgM – IgD– (linfocitos B de memoria conmutada)	Normal a disminuido

Adaptado de An updated review on activated PI3 kinase delta syndrome (APDS). *Genes Dis.* 2020 Mar; 7(1):67–74

GUÍA TÉCNICA PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE FOSFOINOSITIDO 3-QUINASA δ (PIK3CD) ACTIVADO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

Anexo 2. Citometría de flujo en Síndrome de fosfoinositido 3-quinasa δ (PIK3c δ) activado



Adaptado de *Activated PI3K-Delta Syndrome: Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, Classification, and Management. Immunol Genet J. 2020;3(3):8–15.*

Anexo 3. Criterios para establecer la sospecha clínica de IDP

CRITERIOS CLÍNICOS:

- La sospecha clínica considerará los criterios de la Jeffrey Modell Foundation que establece 10 signos de alarma, la presencia de 2 signos o más.
 - Estos signos son los siguientes: 10 o más nuevas infecciones del oído en un año, 2 o más infecciones serias de los senos paranasales en un año, 2 o más meses con antibióticos con un pobre efecto, 2 o más episodios de neumonías en un año, poca ganancia de peso o en retardo en el crecimiento, abscesos recurrentes en dermis o en otros órganos, aftas persistentes en boca o infecciones fúngicas en piel, necesidad de antibióticos endovenosos para combatir infecciones, 2 o más infecciones profundas que producen septicemia, historia familiar de IDP. La presencia de 2 signos o más establece una alta sospecha clínica de IDP (Modell et al., 2017).

CRITERIOS LABORATORIALES

- Personas con niveles de inmunoglobulinas disminuidos (IgG y/o IgA y/o IgM <100 mg/dl)
- Pacientes con recuento poblacional linfocitario mediante citometría de flujo y con evidencia de CD19- (Linfocitos B menor al 2% del total de linfocitos)

GUIA TÉCNICA PARA DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE FOSFOINOSITIDO 3-
QUINASA δ (PIK3CD) ACTIVADO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE
SALUD DEL NIÑO

IX. BIBLIOGRAFIA

1. Singh A, Joshi V, Jindal AK, Mathew B, Rawat A. An updated review on activated PI3 kinase delta syndrome (APDS). *Genes Dis.* 2020 Mar;7(1):67–74.
2. Hemmings BA, Restuccia DF. PI3K-PKB/Akt pathway. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012 Sep 1;4(9):a011189.
3. Ahmed AA, El Shahaway AA, Hussien SA. Activated PI3K-delta syndrome in an Egyptian pediatric cohort with primary immune deficiency. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020 Nov;48(6):686–93.
4. Jamee M, Moniri S, Zaki-Dizaji M, Olbrich P, Yazdani R, Jadidi-Niaragh F, et al. Clinical, Immunological, and Genetic Features in Patients with Activated PI3K δ Syndrome (APDS): a Systematic Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020 Dec;59(3):323–33.
5. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) [Internet]. Ministerio de Salud del Perú, Lima, 2022. Disponible en: <https://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/handle/DIGEMID/32>
6. Aghamohamadi nazanin, Zarezadeh mehrabadi A. Activated PI3K-Delta Syndrome: Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, Classification, and Management. *Immunol Genet J.* 2020;3(3):8–15.
7. Michalovich D, Nejentsev S. Activated PI3 Kinase Delta Syndrome: From Genetics to Therapy. *Front Immunol* [Internet]. 2018 Feb 27 [cited 2020 Dec 15];9. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.00369/full>
8. Conley ME, Dobbs AK, Quintana AM, Bosompem A, Wang Y-D, Coustan-Smith E, et al. Agammaglobulinemia and absent B lineage cells in a patient lacking the p85 α subunit of PI3K. *J Exp Med.* 2012 Mar 12;209(3):463–70.
9. Lucas CL, Kuehn HS, Zhao F, Niemela JE, Deenick EK, Palendira U. Dominant-Activating, Germline Mutations in Phosphoinositide 3-Kinase p110 δ Cause T Cell Senescence and Human Immunodeficiency. *Nat Immunol.* 2014 January ; 15(1): 88–97.
10. Elkaim E, Neven B, Bruneau J, Mitsui-Sekinaka K, Stanislas A, Heurtier L et al. Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome 2: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:210-8.
11. Tang WJ, Wang W, Luo Y, Wang YP, Li L, An YF et al. Clinical and immunological analysis of patients with activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome resulting from PIK3CD mutation. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2017 Jan 2;55(1):19-24.
12. Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, Babar J, Curtis J, Sreaton N et al. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: A large patient cohort study *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Feb;139(2):597-606.
13. Teachey DT, Greiner R, Seif A, Attiyeh E, Bleesing J, Choi J et al. Treatment with sirolimus results in complete responses in patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Br J Haematol.* 2009 April ; 145(1): 101.
14. Noguera A, Massó J, Soy D, Codina C, Ribas J. Sirolimus: una nueva alternativa en el tratamiento inmunosupresor. *Farmacia Hosp (Madrid)*, 2002; 26 (2): 96-105.
15. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Toxicity and efficacy of sirolimus: relationship to whole-blood concentrations. *Clin Ther.* 2000;22.