



ARTÍCULO ORIGINAL

Infecciones en pacientes con inmunodeficiencias primarias en Pinar del Río

Infections in patients with primary immunodeficiencies in Pinar del Río

Alberto Lugo-Hernández¹✉ , **Odalys Orraca-Castillo**² , **Carlos Alfredo Miló-Valdés**¹ , **Daniel Barreras-Sixto**¹ , **Liana Valdés-Lanza**¹ , **Luis Alexis Peláez-Yáñez**¹ 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital Pediátrico Provincial Pepe Portilla. Pinar del Río, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas Dr. Ernesto Guevara de la Serna. Pinar del Río, Cuba.

Recibido: 16 de febrero de 2022

Aceptado: 12 de abril de 2022

Publicado: 15 de junio de 2022

Citar como: Lugo Hernández A, Orraca Castillo O, Miló Valdés CA, Valdés Lanza L, Peláez Yáñez LA. Infecciones en pacientes con inmunodeficiencias primarias en Pinar del Río. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2022 [citado: fecha de acceso]; 26(4): e5487. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/articulo/view/5487>

RESUMEN

Introducción: los errores innatos de la inmunidad son trastornos cuya causa es un defecto genético en uno o más componentes del sistema inmune. A pesar de que la forma de presentación varía según el defecto genético, la mayoría cursa con enfermedades infecciosas que presentan características de recurrencia y persistencia.

Objetivo: determinar la prevalencia de los procesos infecciosos en los pacientes registrados con diagnóstico de Inmunodeficiencia Primaria en el Servicio de Inmunología del Hospital Pediátrico Provincial Docente "Pepe Portilla" de Pinar del Río, en el periodo comprendido de 1994 a marzo de 2021.

Métodos: estudio transversal descriptivo. Se analizaron los registros médicos de 125 pacientes diagnosticados de inmunodeficiencias que aparecen registrados en la Base de Datos del Servicio de Inmunología del Hospital Pediátrico Provincial Docente "Pepe Portilla" de Pinar del Río.

Resultados: el 85,6 % de pacientes presentaron diagnóstico de algún déficit predominante de anticuerpos. Predominó el sexo masculino, y el rango etario de 6 a 10 años. Las infecciones de mayor presencia fueron la faringoamigdalitis aguda catarral (77,6 %), seguido de la neumonía (58,4 %) y la amigdalitis (56 %). De los signos de alarma que se relacionan con infecciones solo cuatro se encontraron en los pacientes del registro.

Conclusión: la susceptibilidad a infecciones no es necesariamente el rasgo clínico preponderante en las inmunodeficiencias primarias, pero el fenotipo infeccioso es el mejor indicador sugestivo para algún defecto de la inmunidad. Aunque es necesario plantear nuevos criterios de manifestaciones infecciosas que faciliten el diagnóstico probable de inmunodeficiencia de forma general y por grupos.

Palabras Claves: Infecciones; Diagnóstico; Inmunodeficiencias Primarias; Errores Innatos de la Inmunidad.

ABSTRACT

Introduction: inborn errors of immunity are disorders whose cause is a genetic defect in one or more components of the immune system. Although the form of presentation varies according to the genetic defect, most of them present infectious diseases with recurrent and persistent characteristics.

Objective: to determine the prevalence of infectious processes in patients registered with diagnosis of Primary Immunodeficiency in the Immunology Service at Pepe Portilla Provincial Pediatric Teaching Hospital, Pinar del Rio in the period from 1994 to March 2021.

Methods: descriptive, cross-sectional study. The medical records of 125 patients diagnosed with immunodeficiencies registered in the database of the Immunology Service at Pepe Portilla Provincial Pediatric Teaching Hospital of Pinar del Rio were analyzed.

Results: the 85,6 % of patients presented diagnosis of some predominant antibody deficit. The predominant sex was male and the age range was from 6 to 10 years old. The most frequent infections were acute catarrhal pharyngotonsillitis (77,6 %), followed by pneumonia (58,4 %) and tonsillitis (56 %). Of the alarm signs related to infections only 4 were found in the patients in the registry.

Conclusions: susceptibility to infections is not necessarily the predominant clinical feature in primary immunodeficiencies, but the infectious phenotype is still the best suggestive indicator for a defect in immunity. Although it is necessary to propose new criteria for infectious manifestations that facilitate the probable diagnosis of immunodeficiency in general and by groups.

Keywords: Infections; Diagnosis; Primary Immunodeficiency; Inborn Errors of Immunity.

INTRODUCCIÓN

Desde la antigüedad el hombre ha sido víctima de las enfermedades infecciosas. La domesticación de animales hace aproximadamente 12 000 años permitió la convivencia, pacífica o mórbida y letal, de microorganismos, animales salvajes y/o domésticos y el hombre. Aunque el proceso sea antiguo aún se describen nuevas enfermedades infecciosas y enfermedades reemergentes por esta causa. Las inmunodeficiencias o errores innatos de la inmunidad son algunas de las condiciones médicas que propician a las infecciones.⁽¹⁾

Las ID (inmunodeficiencias) se clasifican en: ID hereditarias o primarias (IDP) e ID adquiridas o secundarias (IDS). Las inmunodeficiencias primarias son enfermedades heredadas, debido a la

mutación de genes específicos que conducen a la alteración en el desarrollo y la función de uno o más componentes del sistema inmune.⁽²⁾

Estos trastornos cursan con infecciones recurrentes y persistentes que pueden estar producidas por gérmenes oportunistas. Se caracterizan además por fenómenos autoinmunes y mayor incidencia de neoplasias o fenómenos atópicos.⁽³⁾

Las IDP suelen diagnosticarse en la infancia, especialmente en el primer año de vida, aunque se diagnostican en la edad adulta hasta un 25 % de los casos.⁽³⁾

El comité de expertos de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (IUIS) creó una clasificación que organiza estas entidades en diez grupos:^(4,5)

1. Inmunodeficiencias combinadas de los mecanismos celulares y humorales.
2. Inmunodeficiencias combinadas con manifestaciones sindrómicas.
3. Deficiencias predominantemente de anticuerpos
4. Enfermedades por disregulación inmunológica
5. Defectos congénitos del número y/o función de los fagocitos
6. Defectos de la inmunidad intrínseca e innata
7. Desordenes autoinflamatorios
8. Deficiencias del Complemento
9. Insuficiencia de médula ósea
10. Fenocopias de inmunodeficiencias primarias

Estudios recientes revelan que aproximadamente el 50 % de los niños con infecciones recurrentes son sanos, un 30 % presenta atopia, el 10 % otras enfermedades crónicas (hipotonía, portadores de catéteres, pérdida de integridad de la barrera cutánea) y solo el 10 % presentan alguna IDP.⁽²⁾

El registro de inmunodeficiencias en Cuba cuenta con 337 pacientes con diagnóstico de alguna IDP. De ellos predominaron las inmunodeficiencias de anticuerpos y dentro de ellas la deficiencia selectiva de IgA. Seguidas en orden de frecuencia por las ID combinadas, las asociadas a defectos de los fagocitos, las deficiencias del complemento, los síndromes bien definidos, los defectos de la inmunidad innata y los síndromes autoinflamatorios respectivamente.⁽⁶⁾

Las IDP se manifiestan principalmente con infecciones que presentan características especiales que pueden hacer sospechar el diagnóstico. La recurrencia de las infecciones es una de las características más llamativas. Se consideran infecciones recurrentes aquellas frecuentes en número, graves, prolongadas y/o se asocian con complicaciones inusuales o que no resuelven con los tratamientos habituales.⁽⁷⁾

En las IDP, las infecciones generalmente evolucionan a eventos severos con necesidad de hospitalización. Son de difícil tratamiento, presentan poca mejoría con la administración de antibióticos, por lo que deben emplearse esquemas terapéuticos más agresivos, largos o combinados. Se caracterizan por infecciones causadas por gérmenes oportunistas como micobacterias, *Nocardia*, *Aspergillus*, *Pneumocystis* o por vacunas con agentes vivos atenuados.⁽⁸⁾

Para el desarrollo de la investigación se establece como objetivo determinar la prevalencia de los procesos infecciosos en los pacientes registrados con diagnóstico de Inmunodeficiencia Primaria en el Servicio de Inmunología del Hospital Pediátrico Provincial Docente "Pepe Portilla" de Pinar del Río en el periodo comprendido de 1994 a marzo de 2021.

MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal descriptivo en el servicio de Inmunología del Hospital Pediátrico Provincial Docente "Pepe Portilla" de Pinar del Río. Para ello se accedió a los registros e historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de IDP atendidos en el servicio de Inmunología durante el periodo de julio de 1994 hasta septiembre de 2020.

La muestra estuvo constituida por los 125 pacientes del registro de IDP en la Base de datos.

Se indagaron los antecedentes patológicos personales para la búsqueda de infecciones. Se analizaron ocho de los diez signos de alarma que se relacionan con las infecciones que establece la Fundación Jeffrey Modell.⁽⁹⁾ Se clasificaron por grupo de IDP según fenotipo.

Se cumplió con los principios de la ética médica y los aspectos establecidos en la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Hubo un predominio de pacientes masculinos que representaron un 58,4 % del total. El 85,6 % de pacientes presentaron diagnóstico de algún déficit predominante de anticuerpos (grupo III).

El 68,8 % de los casos se encontraron en la edad pediátrica con predominio del rango etario de 6-10 años en el momento del estudio, para un 35,2 % del total.

Tabla 1. Distribución de pacientes según grupo de inmunodeficiencia primaria, rango etario y sexo. Pinar del Río, período 1995-2020

Grupo etario	Frecuencia absoluta por grupo y sexo																		Total		
	I		II		III		IV		V		VI		VII		VIII		IX		No.	%*	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F			
0-5	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,8
6-10	0	0	0	0	27	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	44	35,2
11-15	0	1	0	1	12	7	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	24	19,2
16-19	0	0	0	0	9	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17	13,6
>19	0	0	2	2	14	12	1	1	2	0	1	1	2	0	1	0	0	0	0	39	31,2
Subtotal	0	1	2	3	63	44	1	2	3	0	1	1	2	1	1	0	0	0	0	125	100
Total	No.	1	5	107	3	3	2	3	1	0											
	%*	0,8	4	85,6	2,4	2,4	1,6	2,4	0,8	0											

Fuente: Registro de pacientes con inmunodeficiencias primarias de Pinar del Río

Se observó un predominio de las infecciones de etiología bacteriana (52 %), seguidas de las virales (45,5 %) y las micóticas (2,5 %).

Las infecciones fueron más frecuentes en el grupo III de clasificación de IDP (Deficiencia predominantemente de anticuerpos). En este grupo también predominaron ligeramente las infecciones de etiología bacteriana (50,3 %) sobre las virales (47,9 %) y las micóticas (1,8 %).

Las infecciones del tracto respiratorio predominaron en los pacientes del registro de inmunodeficiencias primarias. Mostraron mayor frecuencia la faringoamigdalitis aguda catarral

(77,6 %), seguido de la neumonía (58,4 %), la amigdalitis (56 %), la bronquitis (53,6 %) y las otitis (40,8 %). La sinusitis y la sepsis grave tuvieron una frecuencia del 10,4 %.

Tabla 2. Prevalencia de las infecciones por grupo de errores innatos de la inmunidad.

Infecciones	Frecuencia absoluta por grupo									Total	
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	No.	%*
Becegeítis	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0,8
Giardiasis	0	2	29	0	0	0	1	1	0	33	26,4
Faringoamigdalitis aguda catarral	1	4	86	3	0	0	3	0	0	97	77,6
Bronquiolitis	0	1	19	0	0	0	2	0	0	22	17,6
Laringitis	0	2	26	0	0	0	0	0	0	28	22,4
Otitis	0	3	42	3	3	0	0	0	0	51	40,8
Amigdalitis	0	1	64	1	3	0	1	0	0	70	56
Sinusitis	0	1	12	0	0	0	0	0	0	13	10,4
Mastoiditis	0	0	2	0	0	0	0	0	0	2	1,6
Gingivitis	0	1	11	0	1	0	1	0	0	14	11,2
Adenoiditis	0	0	25	0	0	0	0	0	0	25	20
Bronquitis	0	0	65	1	1	0	0	0	0	67	53,6
Adenitis supurativa	0	0	1	0	3	0	0	0	0	4	3,2
Caries dental	0	1	16	0	0	0	0	0	0	17	13,6
Neumonía	1	1	65	2	3	0	1	0	0	73	58,4
Orzuelo	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0,8
Absceso pulmonar	0	0	0	0	3	0	0	0	0	3	2,4
Absceso hepático	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0,8
Sinovitis de cadera	0	0	13	2	0	0	0	0	0	15	12
Herpes simplex	0	0	7	0	0	0	0	0	0	7	5,6
Micosis	1	0	10	2	3	0	0	0	0	16	12,8
Piodermitis por estafilococo y estreptococo	0	2	31	1	1	1	0	0	0	36	28,8
Absceso por estafilococo	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0,8
Verrugas	0	0	6	0	0	0	0	0	0	6	4,8
Molusco contagioso	0	0	2	0	0	0	0	0	0	2	1,6
Conjuntivitis bact/viral	0	1	14	0	0	0	0	0	0	15	12
Itu	0	1	13	1	0	2	0	0	0	17	13,6
Abscesos profundos	0	0	0	0	1	2	0	0	0	3	2,4
Osteomielitis	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	1,6
Meningitis	0	0	2	0	1	0	1	0	0	4	3,2
Varicela complicada	0	0	6	1	0	1	0	0	0	8	6,4
Sepsis grave	0	1	7	0	3	2	0	0	0	13	10,4

Fuente: Registro de pacientes con inmunodeficiencias primarias de Pinar del Río

Se reconocen cuatro signos de alarma en los grupos III (deficiencia predominante de anticuerpos) y V (defectos cuantitativos y de función de fagocitos) de los errores innatos de la inmunidad.

Los signos de alarma más frecuentes fueron la necesidad de antibióticos por vía intravenosa y dos o más episodios de neumonía en el último año con 7,2 % cada uno y la necesidad de antibióticos por dos o más meses con poco efecto terapéutico (4 %).

Tabla 3. Frecuencia de los signos de alarma de IDP por grupo de errores innatos de la inmunidad. Pinar del Río, período 1995-2020

Signos de alarma	Frecuencia absoluta por grupo									Total	
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	No.	%*
4 o más otitis en un año	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0,8
2 o más sinusitis graves en un año	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Necesidad de antibióticos por 2 o más meses con poco efecto terapéutico	0	0	4	1	0	0	0	0	0	5	4
2 o más episodios de neumonía en el último año	0	0	8	1	0	0	0	0	0	9	7,2
Abscesos cutáneos profundos o internos recurrentes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Candidiasis oral o cutánea persistente	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Necesidad de antibióticos por vía intravenosa	0	0	9	0	0	0	0	0	0	9	7,2
2 o más episodios de infección severa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Fuente: Registro de pacientes con inmunodeficiencias primarias de Pinar del Río

DISCUSIÓN

Debido a que muchas inmunodeficiencias se heredan con un patrón de herencia ligado al X, es normal que exista un predominio del sexo masculino.⁽³⁾ Lo que se corresponde con los resultados obtenidos en esta investigación. El estudio de García-Torres,⁽¹⁰⁾ en un hospital de tercer nivel en México coincide en el predominio del sexo masculino entre sus pacientes.

Los defectos predominantes de anticuerpos figuran entre los errores innatos de la inmunidad más frecuentes.⁽¹¹⁾ Una revisión sistemática global de los registros de inmunodeficiencias señala estos defectos como los de mayor incidencia.⁽¹²⁾ La presente investigación concuerda con esto, y presenta resultados similares a los de García-Torres,⁽¹⁰⁾ y Shillitoe,⁽¹³⁾ en el registro de inmunodeficiencias primarias del Reino Unido.

Los pacientes con deficiencia predominantemente de anticuerpos presentan infecciones sinopulmonares recidivantes.⁽¹⁴⁾ Un estudio realizado en China mostró la infección respiratoria (sinusitis, otitis aguda, bronquitis, bronquiectasias y neumonía) como la complicación más común en los inmunodeficientes;⁽¹⁵⁾ lo que coincide con los resultados de esta investigación, el estudio de Morales,⁽¹⁶⁾ y la revisión de Soler-Palacín.⁽¹⁷⁾

Se ha llegado al consenso de que las infecciones respiratorias constituyen una manifestación sugerente de inmunodeficiencia, por lo que pueden incluirse como signos de alarma útiles para indicar sospecha de errores innatos de la inmunidad, al evaluar su recurrencia, intensidad y gérmenes asociados.⁽¹⁷⁾

Los signos de alarma de la Fundación Jeffrey Modell,⁽⁹⁾ para el diagnóstico de errores innatos de la inmunidad no son criterios definitorios. La presencia de estos solo sugiere al facultativo la evaluación de una posible inmunodeficiencia. El no encontrar signos de alarma infecciosos en los grupos I, II, IV, VI, VII, VIII y IX en este estudio es fuerte indicador de la ineficacia de dichos criterios para, al menos, sugerir errores innatos de la inmunidad de estos fenotipos.

La evaluación de Bahrami y col.,⁽¹⁸⁾ de los signos de alarma en pacientes iraníes arrojó que la presencia de alguno de los signos de alarma no implicaba que el paciente fuera inmunodeficiente, y que la ausencia de estos tampoco excluía la posibilidad de un error innato de la inmunidad. De ahí, que confiar en los signos de alarma para predecir una IDP no es beneficioso pues se pudieran perder algunos casos de EII.

En los últimos años el entendimiento de la complejidad del sistema inmune ha evolucionado dramáticamente. Muchos estudios han mostrado que los actuales diez signos de alarma no son suficientes para detectar certeramente las variadas presentaciones de IDP, particularmente aquellas con presentaciones menos clásicas.⁽¹⁸⁾

CONCLUSIONES

El creciente conocimiento en el área de los errores innatos de la inmunidad ha revelado que la susceptibilidad a infecciones no es necesariamente el rasgo clínico preponderante en estas entidades. Sin embargo, el fenotipo infeccioso es el mejor indicador sugestivo para algún defecto de la inmunidad. Las infecciones respiratorias a repetición han resultado útiles para indicar cuándo sospechar una inmunodeficiencia, en especial aquellas relacionadas con déficit de anticuerpos. No obstante, son insuficientes para sugerir diagnóstico de otros trastornos. Por lo tanto, es necesario plantear nuevos criterios de manifestaciones infecciosas que faciliten el diagnóstico probable de inmunodeficiencia de forma general y por grupos.

Declaración de autoría

ALH: revisión y actualización del tema, ejecución de la investigación procesamiento estadístico, preparación, edición y revisión del manuscrito.

OOC: concepción de idea, dirección de la investigación y edición y revisión del manuscrito.

LAPY, DBS, CMV, LVL: revisión documental y recopilación de datos.

Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en: www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/rt/suppFiles/5487

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Franco-Paredes C, Rodríguez-morales A. El comodín de la historia universal : las enfermedades infecciosas. RevHospNiños(BAires) [Internet]. 2020 [citado 11/03/2022]; 62(276): 15-21. Disponible en: <http://revistapediatria.com.ar/edicion-276-comodin-la-historia-universal-las-enfermedades-infecciosas/>
2. del Rosal Rabes T. Curso de formación: Inmunodeficiencias 2019. [Internet] Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2019 [citado 11/03/2022]. Disponible en: <http://continuum.aeped.es/courses/info/659>
3. Valle AA. *Inmunodeficiencias Primarias : un reto para la inmuno-genética*. Rev Cuba Reumatol [Internet]. 2020 [citado 11/03/2022]; 22(2): e828. Disponible en: http://scielo.sld.php?script=sci_abstract&pid=S1817-59962020000200009
4. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. J Clin Immunol [Internet]. 2020 [citado el 11/03/2022]; 40(1): 66-81. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00758-x>
5. Tangye SG, Al-herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-rundles C. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol [Internet]. 2020 [citado 11/03/2022]; 40: 24-64. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>
6. Abraham CM. Una mirada al diagnóstico y tratamiento de las inmunodeficiencias primarias en Cuba. Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter [Internet]. 2019 [citado 11/03/2022]; 35(4): 1-5. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1178/1040>
7. Martín FDJ. Enfermedades infecciosas en pediatría : cambios y avances en los últimos 50 años. Boletín la Soc Pediatría Aragón, la Rioja y Soria [Internet]. 2020 [citado 11/03/2022]; 50(1): 34-8. Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7387277>
8. Elva S, Rosa A, Hernández-martínez C, Espinosa-rosales F, Elva S, Hernández-martínez AR, et al. Conceptos básicos de las inmunodeficiencias primarias. Rev Alerg México [Internet]. 2016 [citado 11/03/2022]; 63(2): 180-9. Disponible en: <http://doi.org/10.29262/ram.v63i2.146>
9. Jeffrey Modell Foundation. Know the 10 Warning Signs of PI. 2013. Disponible en: <http://www.info4pi.org>
10. García-torres DA, Macías-robles AP, Pérez-jiménez L, Rodríguez-saldaña MB, Albores-chávez YF, Tlacuilo-parra A, et al. Características clínicas de las inmunodeficiencias primarias en niños de un hospital de tercer nivel. Rev Alerg Mex [Internet]. 2020 [citado 11/03/2022]; 67(3): 202-13. Disponible en: <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/721/1299>
11. Soler-Palacín P. Inmunodeficiencias primarias. Málaga : 17 Congreso Actualización Pediatría [Internet]. 2020 [citado 11/03/2022]. p. 311-20. Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/congreso2020/311-320_inmunodeficiencias.pdf

12. Abolhassani H, Azizi G, Sharifi L, Yazdani R, Mahdavian SA, Kalantari A, et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2020 [citado 11/03/2022]; 16(7): 717-32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32720819/>
13. Shillitoe B, Bangs C, Guzman D, Gennery AR, Longhurst HJ, Slatter M, et al. The United Kingdom Primary Immune Deficiency (UKPID) registry 2012 to 2017. *Clin Exp Immunology* [Internet]. 2018 [citado 11/03/2022]; 192(3): 284-91. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/cei.13125>
14. Fernandez J. Deficiencia selectiva de anticuerpos con inmunoglobulinas normales (DSAIN) [Internet]. *Manual Msd*; 2019 [citado 11/03/2022]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/inmunología-y-trastornos-alérgicos/inmunodeficiencias/deficiencia-selectiva-de-anticuerpos-con-inmunoglobulinas-normales-dsain#>
15. Wu J, Zhong W, Yin Y, Zhang H. Primary immunodeficiency disease : a retrospective study of 112 Chinese children in a single tertiary care center. *BMC Pediatr* [Internet]. 2019 [citado 11/03/2022]; 19(1): 1-7. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/337015977_Primary_immunodeficiency_disease_A_retrospective_study_of_112_Chinese_children_in_a_single_tertiary_care_center
16. Morales Pamela CS. DEFICIENCIA DE ANTICUERPOS ESPECÍFICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIONES RESPIRATORIAS RECURRENTE. *Neumol Pediatr* [Internet]. 2019 [citado 11/03/2022]; 14(3): 154-8. Disponible en: <https://www.neumologia-pediatria.cl/index.php/NP/article/view/102>
17. Soler-palacín P, Gracia J De, González-granado LI, Martín C, Rodríguez-Gallego C, Sánchez-ramón S, et al. Primary immunodeficiency diseases in lung disease : warning signs , diagnosis and management. *Respir Res* [Internet]. 2018 [citado 11/03/2022]; 19(1): 219. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30419907/>
18. Bahrami A, Sayyahfar S, Soltani Z, Khodadost M, Moazzami B, Rezaei N. Evaluation of the frequency and diagnostic delay of primary immunodeficiency disorders among suspected patients based on the 10 warning sign criteria: A cross-sectional study in Iran. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2020 [citado 11/03/2022]; 48(6): 711-9. Disponible en: <https://all-imm.com/index.php/aei/article/view/122/98>