

Registry of primary immunodeficiencies in children at a fourth level hospital. Bogota, 2010-2016

Registro de inmunodeficiencias primarias en niños en un hospital de cuarto nivel. Bogotá, 2010-2016

Ángela Pedraza,¹ María Isabel Vargas-Rumilla,¹ Juan Leandro Ramírez-Roa¹

Abstract

Background: Primary immunodeficiencies are inherited diseases that compromise numerous systems and whose clinical manifestation is varied. It is an underdiagnosed pathology in Colombia.

Objectives: To characterize primary immunodeficiencies in patients younger than 16 years who attended the San Rafael Clinical University Hospital, Bogota, between January 1, 2010 and July 1, 2016, as well as to provide information that enriches local, national and international statistics.

Methods: Observational study of a cases series. All patients diagnosed with primary immunodeficiencies were analyzed, with a total of 75 patients.

Results: Patients between one and five years of age (33 % of all cases) were the most affected, followed by patients from six to 11 months, including 17 cases; 21 cases corresponded to patients under 1 year of age; 80 % of affected children were males. Antibody deficiency was the most common type of immunodeficiency (56 %), followed by T/B lymphocyte deficiency (38 %).

Conclusions: Patients with primary immunodeficiencies of the analyzed hospital had the same age and gender distribution observed in international studies. The most common primary immunodeficiency was due to antibody defects.

Keywords: Primary immunodeficiency; Immune susceptibility; Underdiagnosis

Este artículo debe citarse como: Pedraza A, Vargas-Rumilla MI, Ramírez-Roa JL. Registro de inmunodeficiencias primarias en niños en un hospital de cuarto nivel. Bogotá, 2010-2016. Rev Alerg Mex. 2018;65(4):341-348

ORCID

Ángela Pedraza, 0000-0001-7035-9981; María Isabel Vargas-Rumilla, 0000-0003-4325-6172;
Juan Leandro Ramírez-Roa, 0000-0003-3003-6242

¹Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá, Colombia

Correspondencia: Ángela Pedraza. ampedraza2004@yahoo.com

Recibido: 2017-11-08

Aceptado: 2018-10-04

DOI: 10.29262/ram.v65i4.338



Resumen

Antecedentes: Las inmunodeficiencias primarias son enfermedades heredadas que comprometen numerosos sistemas y cuya manifestación clínica es variada. Es una patología subdiagnosticada en Colombia.

Objetivos: Caracterizar las inmunodeficiencias primarias en pacientes menores de 16 años que acudieron al Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá, entre el 1 de enero de 2010 y el 1 de julio de 2016, así como proporcionar información que enriquezca las estadísticas locales, nacionales e internacionales.

Métodos: Estudio observacional de una serie de casos. Se analizaron todos los pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencias primarias, en total 75 pacientes.

Resultados: Los pacientes entre uno y cinco años de edad (33 % de todos los casos) fueron los más afectados, seguidos de los pacientes de seis a 11 meses, incluidos 17 casos; 21 casos correspondieron a pacientes menores de un año de edad; 80 % de los niños afectados era del sexo masculino. La deficiencia de anticuerpos fue el tipo de inmunodeficiencia que con más frecuencia se presentó (56 %), seguida de la deficiencia de linfocitos T/B (38 %).

Conclusiones: Los pacientes con inmunodeficiencias primarias del hospital analizado tuvieron la misma distribución de edad y sexo que en los estudios internacionales. La inmunodeficiencia primaria más frecuente se debió a defectos de anticuerpos.

Palabras clave: Inmunodeficiencia primaria; Susceptibilidad inmunológica; Subdiagnóstico

Abreviaturas y siglas

IDP, inmunodeficiencias primarias

Antecedentes

En la práctica médica diaria, los procesos infecciosos corresponden a una de las causas más frecuentes de consulta y a etiologías diversas.

Las inmunodeficiencias se caracterizan por tener alteración en la función y desarrollo del sistema inmune, ya sea celular o humoral. Se clasifican en primarias y secundarias. Las primarias son más prevalentes en la edad pediátrica y son el resultado de errores en los mecanismos de defensa derivados de alteraciones genéticas. Las secundarias se deben a patologías que alteran el sistema inmune como la desnutrición, enfermedades infecciosas, síndromes mieloproliferativos, uso prolongado de esteroides, esplenectomía, quemaduras extensas y síndromes genéticos con mayor predisposición, como el síndrome de Down.

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) constituyen un grupo variado de enfermedades heredadas que comprometen numerosos sistemas (particularmente el respiratorio) y se manifiestan de diversas

formas. En el artículo de Gonzales de la Calle *et al.* de 2016¹ se clasifica a las inmunodeficiencias primarias en nueve grupos, además de correlacionarlas con su tipo de herencia, gen o proteína afectada, lo cual es acorde con la última clasificación en Latinoamérica.

En Colombia se ha observado un subregistro de esta patología debido al desconocimiento de ella. Por lo tanto, nuestro principal objetivo fue caracterizar las IDP en los pacientes menores de 16 años que acudieron al Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá, entre el 1 de enero de 2010 y 1 de julio de 2016. Específicamente nos centramos en:

- Describir las características sociodemográficas, edad y sexo de los pacientes con IDP.
- Conocer la frecuencia de distintas inmunodeficiencias.
- Crear conciencia en los médicos acerca de la importancia de las IDP como una patología frecuente pero subdiagnosticada.

- Conocer la frecuencia de las IDP pediátricas en un hospital de cuarto nivel.
- Describir la frecuencia de condiciones asociadas como el síndrome de Down y la desnutrición crónica que cursan con IDP.
- Identificar las manifestaciones clínicas según los sistemas comprometidos, es decir, respiratorio, neurológico, óseo y gastrointestinal.
- Aportar información para futuros estudios que retroalimenten las estadísticas del Hospital Universitario Clínica San Rafael, locales y nacionales.

Después de revisar la literatura consideramos que hacen falta estudios descriptivos en la población colombiana que reflejen esta patología y que sean realizados en hospitales universitarios de alta complejidad.

Método

Se llevó a cabo estudio observacional descriptivo por medio de un análisis univariado: serie de casos en una población de estudio que incluyó a todos los pacientes menores de 16 años que acudieron al Hospital Universitario Clínica San Rafael entre enero de 2010 y julio de 2016.

Se realizó muestreo no probabilístico; por conveniencia secuencialmente se seleccionaron todos los pacientes con diagnóstico de IDP.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes menores de 16 años que acudieron a consulta al Hospital Universitario Clínica San Rafael entre enero de 2010 y julio de 2016 en los diferentes servicios de pediatría (urgencias, hospitalización, unidad pediátrica de cuidados intensivos, unidad neonatal de cuidados intensivos, consulta externa) con diagnóstico de inmunodeficiencia, confirmada por laboratorio.

Fueron excluidos los pacientes con inmunodeficiencias secundarias.

El protocolo cumplió con todos los requisitos del Departamento de Docencia e Investigación Clínica, el cual consideró que se no se requería la aprobación del comité de ética por tratarse de un estudio observacional de no intervención.

Se realizó búsqueda sistemática de los pacientes con diagnósticos códigos D805, D809, D819, D838, D839, D848, D849 de la Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades.

Se identificaron 75 pacientes con diagnóstico de IDP, confirmado después de la revisión de 427

historias clínicas con diagnóstico probable de inmunodeficiencia. Esta revisión se realizó en el Hospital Universitario Clínica San Rafael de enero de 2010 a julio de 2016 por medio del sistema de registro electrónico de historias clínicas.

Las variables cuantitativas se evaluaron mediante medidas de tendencia central por medio de moda, mediana y promedio y las variables cualitativas por frecuencia y porcentajes.

El muestreo fue no probabilístico: se seleccionó a 100 % de los pacientes con diagnóstico de IDP.

Resultados

Se encontraron 75 pacientes con diagnóstico confirmado de inmunodeficiencias. La inmunodeficiencia más frecuente fue el déficit de anticuerpos, hallado en 42 pacientes (56 %), seguido del déficit de linfocitos T/B (grupo combinado) en 29 niños. Se identificaron tres pacientes con déficit en el sistema inmune, asociado con síndromes como Wiskott-Aldrich y un paciente con déficit de fagocitosis (cuadro 1), frecuencias que coincidieron con las señaladas en la literatura mundial, en la que prevalece el déficit de inmunoglobulinas como primera causa.

Cuadro 1. Tipo de inmunodeficiencias identificadas en un grupo de pacientes

Tipo	Pacientes	
	n	%
Déficit de anticuerpos	42	56
Déficit de linfocitos T, B o combinados	29	38
Asociada con síndromes	3	4
Déficit de fagocitosis	1	1

El grupo de edad de los pacientes afectados que se encontró con mayor frecuencia fue el de uno a cinco años (30 pacientes), le siguió el de cinco a 10 años (16 casos) y de seis meses a un año (15 casos). El de menor frecuencia fue el grupo de 0-6 meses (únicamente dos pacientes) (cuadro 2).

El sexo masculino fue el más afectado (55 hombres [73 %] *versus* 20 mujeres [26 %]), lo cual concuerda con la literatura mundial.

Cuadro 2. Edad al momento del diagnóstico en pacientes con inmunodeficiencia primaria

Edad	Pacientes	
	n	%
0-6 meses	2	3
6 meses -1 año	15	20
1-5 años	30	40
5-10 años	16	21
> 10 años	12	16

Cuadro 4. Sistemas comprometidos en pacientes con inmunodeficiencia primaria

Sistemas comprometidos	Pacientes	
	n	%
Respiratorio	73	97
Gastroenterológico	13	17.3
Neurológico	7	9
Hematológico	3	4
Cardíaco	1	1

Compromiso por sistemas afectados

El comportamiento de los sistemas que resultaron más afectados por la enfermedad y que fueron definidos como tipos de compromisos se describe en el cuadro 3.

Cuadro 3. Número de sistemas comprometidos en pacientes con inmunodeficiencia primaria

Número de sistemas	Pacientes	
	n	%
Uno	54	72
Dos	19	25.3
Tres	2	2.6

La mayoría de los pacientes del estudio tenía comprometido un sistema, solo un tercio de los pacientes dos sistemas y una mínima cantidad tres sistemas,² lo que también concuerda con las estadísticas mundiales.³ En el cuadro 4 se aprecia el número de pacientes y el porcentaje correspondiente a la afectación de cada sistema: en 13 pacientes (17 %) se observó compromiso respiratorio y gastrointestinal al mismo tiempo. Estos dos sistemas presentaron la mayoría de los síntomas en los niños desde edad temprana y son los que hacen notoria la sospecha clínica; sin embargo, el sistema neurológico y el cardíaco son de más difícil sospecha por su baja frecuencia.

Por lo tanto, concluimos que el sistema respiratorio es el que resulta más afectado (> 95 % de

los pacientes), solo o con algún otro u otros. Pese a ello y a que la enfermedad respiratoria es una patología tan común, no se sospecha la inmunodeficiencia, lo que parecer está relacionado con la alta prevalencia de síndrome broncoobstructivo aislado no asociado con inmunodeficiencia, en el que se diagnostican secuelas respiratorias de infección viral sin tener en cuenta el diagnóstico de inmunodeficiencia como posibilidad.⁴

De los pacientes que presentaron compromiso respiratorio, la mayoría presentaba la siguiente sintomatología: neumonía en 54 pacientes, síndrome broncoobstructivo persistente en 15 pacientes, neumonías asociadas con derrame pleural o complicadas en 14 pacientes; ocho pacientes tenían síntomas

Cuadro 5. Síntomas respiratorios encontradas en pacientes con inmunodeficiencia primaria

Sistema respiratorio	Pacientes	
	n	%
Neumonía	54	72
Neumonía complicada o derrame pleural	14	18
Síndrome broncoobstructivo	15	20
Bronquiectasias	8	10
Atelectasias	5	6
Otros	2	2

asociados con bronquiectasias y cinco, cuadro clínico de atelectasias persistentes (cuadro 5).

Patologías asociadas

Entre las patologías asociadas con IDP se encontraron desnutrición crónica (27 pacientes [36 %] *versus* 48 sin desnutrición crónica [64 %]), hipertensión pulmonar (34 pacientes [45 %] *versus* 41 sin hipertensión pulmonar [54 %]), síndrome de Down⁵ o malformaciones congénitas (cuadro 6).

Cuadro 6. Síndrome genético asociado en pacientes con inmunodeficiencia primaria

Condición genética asociada	Pacientes	
	n	%
No asociados	45	60
Síndrome de Down	12	16
Otras anomalías congénitas	18	24

Discusión

Las IDP —descritas por primera vez hace más de 60 años— son un grupo heterogéneo de desórdenes de origen hereditario que afectan la inmunidad específica de tipo celular y humoral o los mecanismos de defensa no específicos del huésped.^{2,4,5,6,7,8}

La mayoría de los estudios —no solo en Latinoamérica, sino en España^{4,9,10,11}— refleja que las inmunodeficiencias son entidades subdiagnosticadas y que el compromiso principal se centra en el sistema respiratorio (comprometido en más de 90 % de los pacientes) y en la desnutrición.^{2,12,13,14,15}

Las IDP se caracterizan por incrementada susceptibilidad a las infecciones, así como por el desarrollo de enfermedades autoinmunes y neoplasias. Noventa por ciento de los casos de las IDP se manifiesta en los primeros cinco primeros años de vida, 40 % durante el primer año y 95 % antes de los 16 años.^{11,16} Hay mayor predominio en el sexo masculino (60 a 80 % de los casos), con una proporción de cinco hombres por una mujer. Asimismo, hay asociación familiar con antecedentes de muertes a edades tempranas e infecciones severas (25 % de portadores familiares).^{3,17,18,19,20,21,22,23,24,25} Nuestros datos se asemejan a las estadísticas, es decir, ob-

servamos más casos del sexo masculino y el rango de edades de presentación clínica también fue semejante.²⁶

El Centro Jeffrey Modell de la Universidad de Antioquia, en Medellín, Colombia, es el centro nacional de referencia para el diagnóstico e investigación en estas enfermedades. Entre 1987 y 2012 diagnosticó 688 pacientes con IDP y los distribuyó por sexo en 274 (39.8 %) mujeres y 414 hombres (60.14 %). El grupo etario más frecuente correspondió al de cero a cinco años, con 431 pacientes (62.64 %), y la mayoría fue diagnosticada antes de los 18 años (591 pacientes, 85.9 %).²⁷

Vásquez *et al.* encontraron que la representación de las enfermedades en Colombia²³ es la siguiente: 43 pacientes (6.25 %) con inmunodeficiencias combinadas, 62 (9.01 %) con síndromes definidos con inmunodeficiencia, 497 (72.23 %) con deficiencias predominantemente de anticuerpos, 22 (3.19 %) síndromes por disregulación inmune, 37 (5.37 %) por defectos congénitos en número o función de células fagocíticas, 10 (1.45 %) por defectos en inmunidad innata, nueve (1.30 %) con síndromes autoinflamatorios, ocho (1.16 %) con deficiencias del complemento.²⁷ La deficiencia de anticuerpos se presentó con una proporción similar (56.5 %).

En el segundo informe del Registro Argentino de Inmunodeficiencias Primarias, publicado en 2007, se incluyó a 1319 pacientes, 918 (69.5 %) con deficiencias humorales, 192 (14.5 %) asociados con otros defectos, 80 (6 %) relacionados con defectos del fagocito, 58 (4.3 %) con defectos del fagocito, 52 (3.94 %) con defectos celulares y 19 (1.4 %) con defectos del complemento.²⁸

La USIDnet, que recopila los registros de Norteamérica, reportó susceptibilidad a infecciones en 86 %, de estas 69 % correspondió a otitis media, 53 % a neumonía y 37 % a sinusitis.²⁹ Todos los pacientes presentaban niveles de IgG bajos al diagnóstico y la mayoría tenía niveles bajos de inmunoglobulinas A y M. Cincuenta por ciento de los pacientes fue diagnosticado con agammaglobulinemia o hipogammaglobulinemia antes de los dos años de edad.^{30,31}

Knerr y Grimbacher encontraron que las manifestaciones clínicas más comunes fueron las de neumonía (54.9 %), seguidas por diarrea en 40.4 %, sinusitis en 37.1 % y otitis media en 35.4 %.³¹

Conclusiones

Los pacientes con IDP que han acudido al Hospital Universitario Clínica San Rafael de Bogotá se presentan con predominio de deficiencia de anticuerpos, cuya frecuencia es similar a la reportada en la literatura.

Las manifestaciones clínicas encontradas en nuestros pacientes también fueron semejantes a las indicadas en los reportes mundiales en cuanto al compromiso por sistemas, es decir, con predominio de compromiso respiratorio.³²

Notamos, con gran preocupación, la falta de diagnóstico de los pacientes y que algunos presentan más de una manifestación antes de su diagnóstico o sospecha clínica. Entonces, queremos hacer

conciencia no solo de que esta enfermedad es subdiagnosticada y no es considerada incluso por los médicos especialistas como los pediatría (y menos aún por los médicos generales), sino que las consecuencias clínicas del subdiagnóstico afectan notoriamente la calidad de vida y la expectativa de vida en la población pediátrica.

Igualmente, encontramos que hay pobre seguimiento de los pacientes con inmunodeficiencias primarias. Aunque no se consideró como variable en nuestro estudio, pudimos observar que muchos pacientes no regresan a las consultas de control en nuestra institución, con lo que podemos confirmar el subregistro y subdiagnóstico de IDP, como sucede en el contexto nacional e internacional.

Referencias

1. González-De-La-Calle V, Pérez-Andrés M, Puig-Morón N. Inmunodeficiencias primarias. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2016;12(21):1191-1200. DOI: 10.1016/j.med.2016.10.010
2. Mori M, Morio T, Itok S, Morimoto A, Ota S, Mizuta K, et al. Risks and prevention of severe RS virus infection among children with immunodeficiency and Down's syndrome. *J Infect Chemother*. 2014;20(8):455-459. DOI: 10.1016/j.jiac.2014.05.001
3. García-Martínez JM, Santos-Díez L, Dopazo L. Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. *Protocolos diagnósticos Ter Pediatr*. 2013;1:81-92. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/7-inmunodeficiencias_primarias_0.pdf
4. Olmos C, Gómez-Parada C, Suárez-Fuentes MA. Reconociendo inmunodeficiencias primarias más allá de las señales de alarma tradicionales. *Precop*. 2015;14(2):20-31. Disponible en: http://www.scp.com.co/precop-old/pdf/2_Reconociendo.pdf
5. Leiva LE, Bezrodnik L, Oleastro M, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, Grumach AS, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: Proceedings of the Second Latin American Society for Immunodeficiencies (LASID) Advisory Board. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011;39(2):106-110. DOI: 10.1016/j.aller.2010.10.007
6. Lequerica-Segre PL, Anillo-Orozco MI, García-Torres CC, Benavides-Guillém I. Inmunodeficiencias primarias en la infancia: ¿cuándo sospecharlas? *Rev Cienc Biomed*. 2012;(1):70-76. Disponible en: <http://revistas.unicartagena.edu.co/index.php/cienciasbiomedicas/article/view/997>
7. Resolución N° 008430 de 1993. 4 de octubre de 1993 Título II Capítulo I. Artículo 11. Colombia: República de Colombia/Ministerio de Salud; 1993.
8. Milá-Llambí J, Etxagibel-Galdos A, Matamoros-Florí N. Registro Español de Inmunodeficiencias Primarias (REDIP). *Allergol et Immunopathol* 2001;29(3): 122-125.
9. Gathmann BB, Grimbacher B, Beauté J, Dudoit Y, Mahlaoui N, Fischer A, et al. The European internet-based patients and research database for primary immunodeficiencies results 2006-2008. *Clin Exp Immunol*. 2009;157(Suppl1):3-11. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2009.03954.x
10. Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias. LASID Estadísticas. Registro de IDPs. Argentina: Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias; 2015. Disponible en: <https://fumeni.org.mx/lasid-estadisticas-registro-de-idps/>
11. Morimoto Y, Routes JM. Immunodeficiency overview. *Prim Care*. 2008;35(1):159-173. DOI: 10.1016/j.pop.2007.09.004

12. 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 & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(Suppl 3):S1-S24. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.002
13. Morales O, González Y, Cuéllar M. Manifestaciones pulmonares de las inmunodeficiencias primarias. En: *Neumología pediátrica*. Colombia: Distribuna; 2016.
14. Notarangelo LD, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Fischer A, Hammarström L, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(4):776-794. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.08.053
15. Ortega MC. Generalidades sobre inmunodeficiencias primarias. *Universitas Medica.* 2005;46(2):48-51. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231018653003>
16. Borte S, Von-Döbeln U, Hammarström L. Guidelines for newborn screening of primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Hematol.* 2013;20(1):48-54. DOI: 10.1097/MOH.0b013e32835a9130
17. Reda SM, El-Ghoneimy DH, Afifi HM. Clinical predictors of primary immunodeficiency diseases in children. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013;5(2):88-95. DOI: 10.4168/aaair.2013.5.2.88
18. Webster DB. The immunocompromised patient: primary immunodeficiencies. *Medicine.* 2013;41(11):619-623.
19. Vásquez E, Villada F, Orrego JC, Franco JL. Espectro de las inmunodeficiencias primarias en Colombia: reporte del Centro Nacional de Referencia Jeffrey Modell para diagnóstico e investigación en inmunodeficiencias primarias (CJM-UDEA). *IATREIA.* 2013;26(3S).
20. Pérez N, Liberatore D, Oleastro M, Bedzrodnik L, Rosenzweig S, Cantisano C, et al. Registro argentino de inmunodeficiencias primarias. Segundo informe. *Arch Argent Pediatr.* 2007;105(5):453-460. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752007000500015
21. Guzmán D, Veit D, Knerr V, Kindle G, Gathmann B, Eades-Perner AM, et al. The ESID Online Database network. *Bioinformatics.* 2007;23(5):654-655. DOI: 10.1093/bioinformatics/btl675
22. Knerr V, Grimbacher B. Primary immunodeficiency registries. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007;7(6):475-480. DOI: 10.1097/ACI.0b013e3282f2162c
23. Felgentreff K, Perez-Becker R, Speckmann C, Schwarz K, Kalwak K, Markelj G, et al. Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol.* 2011;141(1):73-82. DOI: 10.1016/j.clim.2011.05.007
24. Olmos C, Lozano MI, Quijano CL. Infecciones recurrentes y sospecha de inmunodeficiencias primarias. *Precop.* 11(1):5-15. Disponible en: <https://studylib.es/doc/5432142/infecciones-recurrentes-y-sospecha-de-inmunodeficiencias-...>
25. Capucine Picard, Al Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol.* 2015;35(8):696-726. DOI: 10.1007/s10875-015-0201-1
26. Cant A, Battersby A. When to think of immunodeficiency? En: Curtis N, Finn A, Pollard AJ, editores. *Hot topics in infection and immunity in children IX*. EEUU: Springer; 2013.
27. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(Suppl 2):S182-S194. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.07.053
28. Oliveira JB, Fleisher TA. Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(Suppl 2):S297-S305. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.08.043
29. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Frank MM, Hsu JT, Nelson RP, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1186-1205. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.049

30. Ortega-López MC. Guía para el enfoque, diagnóstico y tratamiento del paciente con sospecha o inmunodeficiencia primaria. CCAP. 9(4):5-9. Disponible en: https://scp.com.co/precop-old/precop_files/modulo_9_vin_4/Precop_9-4-A.pdf
31. Madkaikar M, Mishra A, Ghosh K. Diagnostic approach to primary immunodeficiency disorders. *Indian Pediatrics*. 2013;50(6):579-586.
32. Fonseca-Gutiérrez A, Patiño-Cuervo D, Ortega-López M. Guía para el diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias en el laboratorio clínico. *Universitas Scientarium. Rev Fac Cien*. 2006;11(2):5-21. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=49911201>