



CARACTERIZACIÓN DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS QUE ACUDIERON AL HOSPITAL UNIVERSITARIO CLÍNICA SAN RAFAEL ENTRE 2010 - 2014

Tutora:
Dra. ANGELA MARÍA PEDRAZA BERNAL
Neumóloga Pediatra, Hospital Universitario Clínica San Rafael

Dr. Juan Leandro Ramírez Roa
Residente III año Pediatría

Dra. María Isabel Vargas Rumilla
Residente III año Pediatría

UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA
PROGRAMA HOSPITAL UNIVERSITARIO CLÍNICA SAN RAFAEL.
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA.
BOGOTÁ

2016

CARACTERIZACIÓN DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS QUE ACUDIERON AL HOSPITAL UNIVERSITARIO CLÍNICA SAN RAFAEL ENTRE 2010 – 2014

AUTORES: María Isabel Vargas Rumilla MD¹ , Juan Ramírez Roa MD² , Ángela María Pedraza Bernal MD³

PALABRAS CLAVES: Inmunodeficiencias, inmunodeficiencias primarias, manifestaciones clínicas, Colombia.

ABREVIATURAS: IDP inmunodeficiencias primarias, Ig Inmunoglobulinas, HUCSR Hospital Universitario Clínica San Rafael, ORL otorrinolaringológico SBOP síndrome bronco obstructivo persistente

ABSTRACT:

Purpose: To characterize primary immunodeficiency in patients younger than 16 years who attended the Hospital Universitario Clínica San Rafael in the period between January 1, 2010 – January 1, 2014. Provide information for future studies that nurture local, national and international statistic. **Methods:** Retrospective analysis of the medical records of 325 patients was performed. Of these patients 69 had defined Primary immunodeficiency diseases and 256 patients were excluded because were considered either non primary immunodeficiency or medical records where incomplete. **Results** Patients aged from 1- 5 years corresponding to 33% of all patients were more frequently affected followed by 6 – 11 months including 17 cases. 21 cases corresponded to patients younger than 1

¹ Residente de Tercer año de Pediatría, Universidad Militar Nueva Granada, Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá Colombia.

² Residente de Tercer año de Pediatría, Universidad Militar Nueva Granada, Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá Colombia.

³ Médico Pediatra, especialista en Neumología Pediátrica y Epidemiología Clínica. Neumóloga Pediatra Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá Colombia

year of age. 80% of the affected children were males. Antibody deficit was the type of immunodeficiency most frequently presented accounting for 56.5% followed by T- B Lymphocyte deficiency 36% of all cases. **Conclusions** Patients with PID at Hospital Universitario Clínica San Rafael, had the same distribution according to age and gender as international studies. The most frequent PID was antibody defects as expected. There is a poor follow up of patients, leading to sub registries and miss diagnosis.

INTRODUCCION

Dentro de la práctica médica diaria los procesos infecciosos corresponden a una de las causas más frecuentes de consulta. El reto que implica determinar la etiología de las enfermedades infecciosas recurrentes o determinar el desarrollo de las complicaciones, va más allá de identificar el agente causal. La identificación de enfermedades subyacentes que predisponen a los procesos infecciosos, autoinmunes o neoplásicos son esenciales para realizar diagnósticos oportunos e impactar en la calidad de vida de los pacientes.^{11,12,13}

Las inmunodeficiencias se clasifican en primarias y secundarias. Las primarias son más prevalentes en la edad pediátrica corresponden a los errores en los mecanismos de defensa derivados de alteraciones genéticas. Las secundarias se deben a patologías que alteran el sistema inmune como lo son la desnutrición enfermedades infecciosas, síndromes mieloproliferativos, uso prolongado de esteroides, esplenectomía, quemaduras extensas y síndromes genéticos con mayor predisposición como el síndrome de Down.^{6,18}

La literatura internacional y la nacional se asemejan en aseverar que la incidencia de inmunodeficiencias va en ascenso, pero el mayor problema para el diagnóstico es la falta de información y habilidades para sospechar estas enfermedades por parte del personal médico tratante. En el consenso Latino Americano de inmunodeficiencia “PROCEEDINGS OF THE LATIN AMERICA SOCIETY FOR IMMUNODEFICIENCIES” publicado en el 2011 se estima que el 70 – 90% de las inmunodeficiencias permanecen subdiagnosticadas.

Existen más de 200 enfermedades catalogadas como IDP, y aunque vistas en forma aislada se podrían considerar poco frecuentes, la evidencia indica que son más comunes de lo que se había estimado. Banks³ presentó ante el Parlamento Europeo que aproximadamente 1 de 8.000 – 10,000 personas presentan algún tipo de inmunodeficiencia, correspondiendo aproximadamente a 10 millones de personas en el mundo. En Colombia, se estima una frecuencia de 1:300.000, según reportes para 2006.^{2,5,7}

Muchos factores impactan negativamente en el nivel de diagnóstico y manejo de los pacientes con IDP en América Latina, principalmente dado por la falta de entrenamiento y baja sospechas clínicas por los médicos tratantes, conllevando a demoras en el diagnóstico y tratamiento. Asociado a esto se tienen factores que complican y retrasan aún más el diagnóstico como lo son la cobertura en salud limitada, las demoras en la atención brindada, los pocos centros de referencias así como los recursos económicos escasos para la realización de exámenes de diagnóstico

La ausencia de datos estadísticos precisos tanto nacionales como internacionales, justifican la realización de este trabajo, ya que será un aporte para la comunidad científica que impactará sobre la vida de nuestros pacientes.

Toda inmunodeficiencia tiene alteraciones específicas como son compromiso a nivel de inmunoglobulinas, a nivel de anticuerpos, fagocitosis, complemento y/o opsonificación, es decir cualquier alteración en una o varias etapas de la cadena de defensas pueden alterar la respuesta inmunológica y llevar a una inmunodeficiencia un ejemplo son las deficiencias de los linfocitos T, que se manifiestan usualmente desde el nacimiento; mientras que las deficiencias de los linfocitos B aparecen después de los 4-6 meses de vida, cuando los anticuerpos maternos disminuyen. La deficiencia del sistema inmunológico favorece ciertos síndromes infecciosos y también alteración de las defensas específicas para ciertos patógenos.

ABORDAJE CLÍNICO

Hay signos clínicos que su presencia en un paciente nos obliga a descartar inmunodeficiencia como lo son

1. Un episodio de infección sistémica grave (meningitis, osteoartritis, sepsis).
2. Dos o más infecciones por sinusitis –graves– en el último año.
3. Dos o más neumonías en el último año.
4. Dos o más meses utilizando antibióticos con poco efecto terapéutico.
5. Necesidad de antibióticos intravenosos para el manejo de infecciones.
6. Cuatro o más otitis nuevas en el último año.
7. Abscesos recurrentes o profundos en piel o en cualquier órgano.
8. Lesiones persistentes en boca o infecciones por hongos en la piel.
9. Infecciones intestinales a repetición / diarrea crónica.
10. Falla o desmedro en el crecimiento.
11. Antecedentes familiares de infecciones recurrentes - consanguinidad.
12. Enfermedades autoinmunes y/o alérgicas graves asociadas a infecciones.
13. Caída del ombligo después de la tercera semana de vida.
14. Complicación con vacuna de BCG o infección por Mycobacterias.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Dentro del estudio de inmunodeficiencias se debe realizar paraclínicos de primera, segunda, tercera y cuarta etapa ^{11,14,16,17,18:}

Primera etapa: Hemograma completo en busca de neutropenia, eosinofilia, citopenias o freno medular. Extendido de sangre periférica para estudios de morfología y celularidad. Inmunoglobulinas A, G, M, E, PPD en mayores de dos años, cultivos para aerobios y anaerobios, de cualquier muestra líquida o sólida, VIH , Árbol genealógico para descartar consanguinidad y para la presentación clínica de enfermedades familiares y su patrón de herencia. Anticuerpos específicos pre y post vacunales de pneumococo

Segunda etapa: Subclases de inmunoglobulinas G1, G2, G3, G4, Marcadores de linfocitos B: CD19, CD20, Marcadores de linfocitos T: CD3, CD4, CD8, Marcadores de células NK: CD16, CD56.

Tercera etapa: Para estudios de complemento se solicitan: C3, C4, CH50, Para enfermedades asociadas con alteración de la fagocitosis test de dihidrorodamina 123 que remplazo el test de nitroazul, citometría de flujo, Cariotipo y/o FISH.

Cuarta etapa:

Estudios moleculares y genéticos para definir daño molecular según enfermedad específica o conjunto de enfermedades.

El diagnostico precoz y oportuno es esencial para el pronóstico y calidad de vida de los pacientes con inmunodeficiencias primarias, así como la administración de un tratamiento de calidad. Es por esto que debemos conocer las características de los pacientes de nuestro hospital, para poder extrapolar los resultados de estudios y de consensos internacionales.

Los individuos afectados por las inmunodeficiencias primarias están en un mayor riesgo de contraer infecciones serias y repetitivas que aumentan la morbilidad y la mortalidad, comparado a otros pacientes. Un alto índice de sospecha puede salvar la vida del niño, pues conduce al diagnóstico, tratamiento y profilaxis que deben implementarse.

El objetivo principal de este trabajo fue caracterizar las inmunodeficiencias primarias en los pacientes menores de 16 años que acudieron al Hospital

Universitario Clínica San Rafael en el período comprendido entre el 1 de enero de 2010 hasta el 31 de enero de 2014.

MATERIALES Y METODOS

Este es un estudio descriptivo de serie de casos, realizado en el Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá, Colombia. Incluyó una población que incluía a todos los pacientes menores de 16 años que consultaron al HUCSR entre Enero 2010 a Enero 2014.

Se implementó muestreo no probabilístico, seleccionando por conveniencia de manera secuencial a todos los pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria.

El criterio de inclusión usado fue todo paciente menores de 16 años que hubiera consultado al Hospital Universitario Clínica San Rafael entre enero 2010 – enero 2014 en los diferentes servicios de pediatría (urgencias, hospitalización, UCI pediátrica, UCI neonatal, consulta externa), con diagnóstico de inmunodeficiencia confirmado por laboratorio. Los criterios de exclusión aquellos pacientes con inmunodeficiencias secundarias y en quienes no se obtuvieran historias clínicas con todos los datos completos.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes y se incluyeron las siguientes variables; edad, género, tipo de compromiso presentado, compromiso respiratorio, desnutrición crónica, Síndrome de Down, tipo de inmunodeficiencia.

Los datos de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión se utilizaron para crear una base de datos en hoja de Excel y fueron importados al paquete estadístico SPSS en donde se procesaron para obtener gráficas, tablas bivariadas, las variables cuantitativas se evaluarán mediante medidas de tendencia central por medio de la moda, mediana y promedio y las variables cualitativas categóricas por medio de frecuencia y porcentajes.

RESULTADOS

Se revisaron 325 historias clínicas, donde se excluyeron 256 ya que no cumplían los criterios de inclusión, con una muestra de 69 pacientes que correspondió al 21% de las historias clínicas revisadas.

La edad de los pacientes afectados que se encontró con mayor frecuencia fue la comprendida entre los 1 y 5 años; 23 pacientes que equivale a un 33%. Le

siguieron en frecuencia los de 6 meses – 11 meses 17 casos (25%) y 5 – 10 años 22% . El de menor frecuencia fue el grupo de 0 – 6 meses 6%.

El género masculino fue el más afectado constituyendo el 80% (55 pacientes) de los casos.

Los sistemas que fueron afectados por la enfermedad definidos como tipos de compromisos presentados se comportaron de la siguiente manera: respiratorio 61%, respiratorio y gastrointestinal 32%, neurológico 3%, ORL 3%, óseo 1%. Los pacientes con compromiso neurológico constituyeron pacientes con meningitis y los de ORL un paciente con sinusitis y otro con otitis supurativa. El compromiso óseo fue una paciente con artritis séptica.

De aquellos pacientes que presentaron compromiso respiratorio representado el 94% (64 pacientes) se distribuyeron en de la siguiente manera 44% (28 casos) neumonías complicadas el 22% presentaron bronquiectasias, el 16% atelectasias persistentes el 13% síndrome bronco obstructivos persistentes y 5 % con neumonía no complicadas.

La desnutrición crónica estuvo presente en 14 pacientes correspondiendo al 20% de los casos y hubo 11 pacientes con síndrome de Down (16%).

El tipo de inmunodeficiencia más frecuentemente presentado fue el de déficit de anticuerpos hallado en 39 pacientes (56.5%) seguidos de déficit de linfocitos T, B o combinadas en 25 niños (36%). Se encontraron 3 pacientes con déficit en el sistema inmune innato representado el 4.5% de todos los casos, dado por 2 pacientes con déficit de fagocitosis y un niño con déficit de complemento. El 3% restante se atribuyó a dos pacientes con síndrome de Wiskott Aldrich.

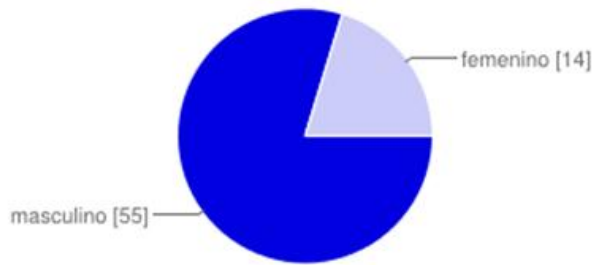
El déficit de linfocitos se presentó en un porcentaje más elevado de lo esperado sin embargo la mayoría fueron pacientes críticamente enfermos en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrico.

EDAD

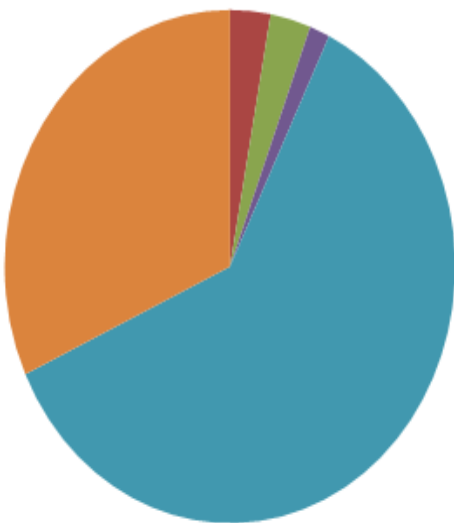


| | | |
|--------------------|----|-----|
| 0 - 5 meses | 4 | 6% |
| 6-11 meses | 17 | 25% |
| 1 - 5 años | 23 | 33% |
| 5- 10 años | 15 | 22% |
| mayores de 10 años | 10 | 14% |

Genero



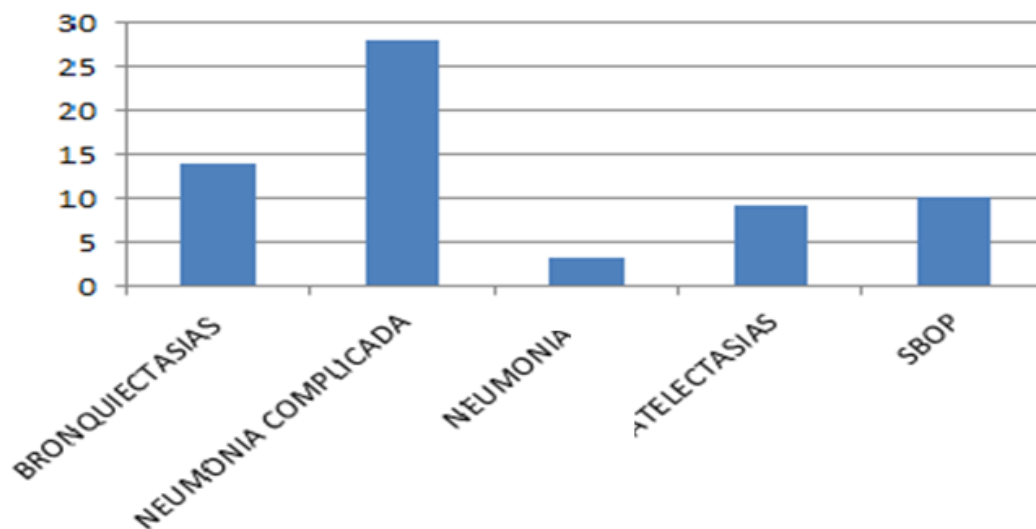
| | | |
|-----------|----|-----|
| masculino | 55 | 80% |
| femenino | 14 | 20% |



TIPO DE COMPROMISO

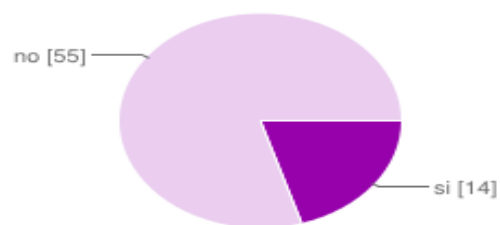
| | | |
|---------------------------------|----|-----|
| GASTROINTESTINAL | 0 | |
| NEUROLOGICO | 2 | 3% |
| ORL | 2 | 3% |
| OSEO | 1 | 1% |
| RESPIRATORIO | 42 | 61% |
| RESPIRATORIO + GASTROINTESTINAL | 22 | 32% |

COMPROMISO RESPIRATORIO



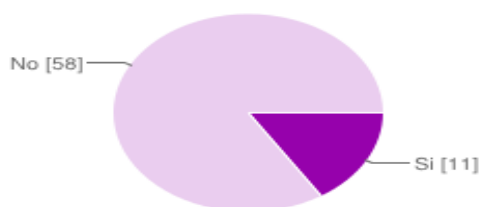
| | | |
|---------------------|----|-----|
| BRONQUIECTASIAS | 14 | 22% |
| NEUMONIA COMPLICADA | 28 | 44% |
| NEUMONIA | 3 | 5% |
| ATELECTASIAS | 9 | 16% |
| SBOP | 10 | 13% |

Desnutricion cronica (< 2 DE peso y < 2 DE de talla



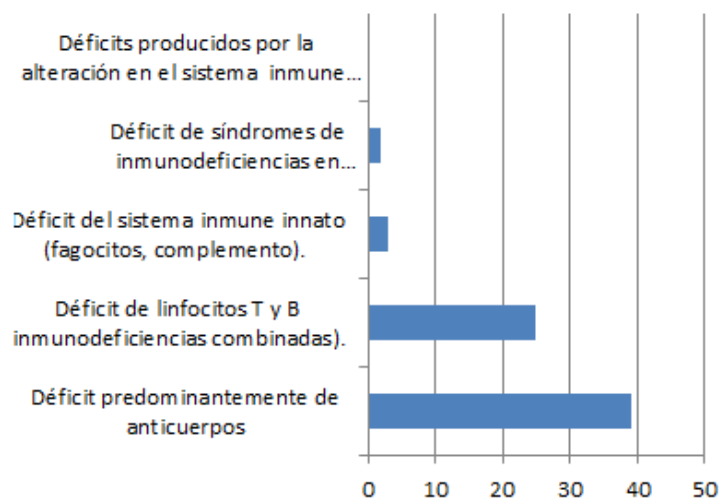
| | | |
|----|----|-----|
| si | 14 | 20% |
| no | 55 | 80% |

Sindrome de Down?



| | | |
|----|----|-----|
| Si | 11 | 16% |
| No | 58 | 84% |

TIPO DE INMUNODEFICIENCIA



| | | |
|---|----|-------|
| Déficit predominantemente de anticuerpos | 39 | 56.5% |
| Déficit de linfocitos T y B (inmunodeficiencias combinadas) | 25 | 36% |
| Déficit del sistema inmune innato (fagocitos, complemento) | 3 | 4.5% |
| Déficit de síndromes de inmunodeficiencias en síndromes bien definidos | 2 | 3% |
| Déficits producidos por la alteración en el sistema inmune regulatorio o enfermedades autoinflamatorias | 0 | 0% |

DISCUSION

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) 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.^{1,2,3,4} Se caracterizan por una incrementada susceptibilidad a las infecciones así como al desarrollo de enfermedades autoinmunes y neoplasias, se describieron por primera vez hace más de 60 años.

Un 90 % de los casos de las IDP se manifiestan en los primeros cinco primeros años de vida, 40% durante el primer año de vida y 95% antes de los 16 años,

teniendo mayor predominio en el por sexo masculino en el 60-80% de los casos con una proporción de 5 hombres por una mujer; además de una asociación familiar con antecedentes de muertes a edades tempranas e infecciones severas (25% de portadores familiares).^{1,2, 3, 5, 11, 12.23} Nuestros datos se asemejan a las estadísticas encontrándose el género masculino más frecuente y el rango de edades de presentación clínica también son semejantes.

El Centro Jeffrey Modell de la Universidad de Antioquia (CJM-UDEA) en Medellín es el centro Nacional de referencia para el diagnóstico e investigación en estas enfermedades. En el periodo de 1987 – 2012 diagnosticaron 688 pacientes con inmunodeficiencias primarias, distribuidos por género en 274 (39.8 %) mujeres y 414 hombres (60.14%). El grupo etáreo más frecuente correspondió al de 0 a 5 años con 431 pacientes (62.64%) y la mayoría fueron diagnosticados antes de los 18 años (591 pacientes, 85.9%).²⁴

La doctora Vásquez y colaboradores encontraron la representación de las enfermedades se de la siguiente manera 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 y/o función de células fagocíticas, 10 (1.45%) por defectos en inmunidad innata, 9 (1.30%) por síndromes autoinflamatorios, 8 (1.16%) por deficiencias del complemento.²⁴ La deficiencia de anticuerpos se presentó con una proporción similar 56.5 %.

En el segundo informe del registro Argentino de inmunodeficiencias primarias publicado en el 2007, incluyeron 1.319 pacientes 918 (69,5%) deficiencias humorales, 192 (14,5%) asociadas a otros defectos, 80 (6%) asociadas a defectos del fagocito, 58 (4,3%) defectos del fagocito, 52 (3,94%) defectos celulares y 19 (1,4%) defectos del complemento.²⁷

La USIDnet que recopila los registros de Norteamérica reportan las siguientes manifestaciones clínicas presentadas susceptibilidad a las infecciones 86% de estas el 69% otitis media, 53% neumonía, 37% sinusitis. Todos los pacientes presentaban niveles de IgG bajos al diagnóstico y la mayoría tenían IG A e IgM bajos. El 50% de los pacientes fueron diagnosticados antes de los dos años d edad con agamaglobulinemia o hipogammaglobulinemia.^{30, 31}

Knerr y Grimbacher encontraron las manifestaciones clínicas encontradas más frecuentemente eran neumonía 54.9%, seguidos por diarrea en 40.4%, sinusitis en un 37.1% y otitis media en un 35.4%.³¹

Las manifestaciones clínicas encontradas en nuestros pacientes si mostraron discrepancias ya que el compromiso respiratorio fue el predominante, no hubo casos gastrointestinales aislados. Los casos de sinusitis y otitis media alcanzaron solo un 3% del total de pacientes afectados.

CONCLUSIONES

Los pacientes con IDP que han acudido a HUCSR se presentan con la misma frecuencia de acuerdo con la literatura, con predominio de deficiencia de anticuerpos seguido por deficiencia de IgG en un 56.5% del total de los casos.

La frecuencia de condiciones asociadas como el síndrome de Down y la desnutrición crónica que cursen con inmunodeficiencias primarias se vio presente en el 20 y 24% de los pacientes.

Hay un pobre seguimiento de los pacientes con inmunodeficiencias primarias. Aunque no fue contemplado como variable en nuestro estudio si pudimos observar que muchos pacientes no regresan a los controles en nuestra institución, con lo que podemos afirmar el subregistro y subdiagnóstico de IDP como sucede en el contexto nacional e internacional.

BIBLIOGRAFIA

1. García Martínez JM, Santos-Díez L, Dopazo L. Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. Protocolos Diagnósticos ter pediátr. 2013;1:81-92
2. Olmos Carlos , Gómez Parada Catalina, Suárez Fuentes María Alejandra, Reconociendo Inmunodeficiencias primarias más allá de las señales de alarma tradicionales. PRECOP □ Volumen 14 Número 2 2015
3. Leiva L, Bezrodnik L, Oleastro M, Condino A, Costa B.T. Sevciovic A, Espinosa F.J Franco Luis . SERIES: "PROCEEDINGS OF THE LATIN AMERICA SOCIETY FOR IMMUNODEFICIENCIES" Primary immunodeficiency diseases in Latin America: Proceedings of the Second Latin American Society for Immunodeficiencies (LASID) Advisory Board. *Allergologia et immunopathologia*. Madrid 2011; 39 (2): 106 – 110
4. Lequerica Segrera Pedro Luis, Anillo Orozco María Isabel INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN LA INFANCIA: ¿CUÁNDO SOSPECHARLAS? *Rev.cienc.biomed*. 2012 (1): 70-76

5. Ortega MC. Generalidades sobre inmunodeficiencias primarias. *Universitas Médica* 2005;46(2):48-51.
6. Mori M , , Morio T , Ito S, Morimoto A. Ota S, Risks and prevention of severe RS virus infection among children with immunodeficiency and Down's síndrome. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2014. 455- 459
7. Olmos C, Lozano M, Quijano C. Infecciones recurrentes y sospecha de inmunodeficiencias primarias. *Precop*, 11(1):5- 14.
8. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, 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;5:162.
9. Cant A, Battersby A. When to think of immunodeficiency? In: Curtis N, Finn A, Pollard AJ. *Hot topics in infection and immunity in children IX*. New York, USA: Springer; 2013. p.167-77.
10. Kerstin Felgentreff , Ruy Perez-Becker , Carsten Speckmann , Klaus Schwarz , Krzysztof Kalwak , Gasper Markelj , Tadej Avcin, Waseem Qasim , E.G. Davies , Tim Niehues Stephan Ehl. Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency. *Clinical Immunology* (2011) 141, 73–82
11. Stephan Borte, Ulrika von Dabeln, and Lennart Hammarstrom. Guidelines for newborn screening of primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Hematol* 2013, 20:48–54
12. Shereen M. Reda, Dalia H. El-Ghoneimy, Hanaa M. Afifi. Clinical Predictors of Primary Immunodeficiency Diseases in Children. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013 March;5(2):88-95.
13. M Yoshikazu et al. Immunodeficiency Overview, *Prim Care Clin Office Pract*. (2008) 35:159–173.
14. Orange, Jordan S. et cols. 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)Septiembre;130:3.

15. Luigi D. Notarangelo, MD. Primary Immunodeficiencies J Allergy Clin Immunol 2010;125:S182-94.
16. Joao B. Oliveira, MD, PhD, and Thomas A. Fleisher, MD. Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol 2010;125:S297-305
17. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. Annals of allergy, asthma & immunology. 2005; 94: s1-s63.
18. Ortega López M.C Guía para el enfoque, diagnóstico y tratamiento del paciente con sospecha o inmunodeficiencia primaria. CCAP Volumen 9 Número 4.
19. Madkaikar, M. Diagnostic Approach to Primary Immunodeficiency Disorders. Indian Pediatrics (2013) Junio 50:16.
20. Webster, David B. The immunocompromised patient: primary immunodeficiencies medicine (2013) 41:11
21. Fonseca-Gutiérrez. Patiño-Cuervo, m. Ortega-López. Guía para el diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias en el laboratorio clínico. UNIVERSIAS SCIENNTARIUM. Revista de la facultad de ciencias vol. 11, n° 2, 5-21
22. Luigi D. Notarangelo, MD Jean-Laurent Casanova, MD, b Helen Chapel, MD, c et al. Primary immunodeficiency diseases: An update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. J Allergy Clin Immunol 2007;120:776-94.
23. A David B W, The immunocompromised patient: primary immunodeficiencies. MEDICINE 41:11 . 2013 pag 619-623.
24. *Vásquez Estefanía, Villada Fabio, Orrego Julio César, Franc Jose Luis.* 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 Vol. 26, Núm. 3-S

25. República de Colombia Ministerio de Salud. Resolución N° 008430 de 1993. 4 de Octubre de 1993 Titulo II Capitulo I. Artículo 11.
26. J. Milá Llambí, A. Etxagibel Galdos y N. Matamoros Florí, Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. Registro español de inmunodeficiencias primarias (REDIP). Allergol et Immunopathol 2001; 29(3): 101-125
27. Sociedad Argentina de Pediatría, subcomisiones, comités y grupos de trabajo. Registro argentino de inmunodeficiencias primarias. Segundo informe. Arch Argent Pediatr 2007; 105(5):453-460
28. Gathmann, B.B Grimbacher J Beaute et al 2009. The European internet – based patients and research database for primary immunodeficiencies results 2006 – 2008. Clin. Exp. Immunol. 157 (suppl1): 3 -11
29. Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias. Estadísticas - Registro de IDPs. 23/05/2015
30. Guzman D, Veit D, Knerr V, et al. The ESID Online Database network. Bioinformatics 2007; 23:654–655.
31. Knerr and Grimbacher Primary immunodeficiency registries Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2007, 7:475–480