



Revista Alergia México

ISSN: 0002-5151

revista.alergia@gmail.com

Colegio Mexicano de Inmunología Clínica
y Alergia, A.C.
México

González-Uribe, Víctor; Pietropaolo-Cienfuegos, Dino Roberto; Del Río-Navarro, Blanca Estela; Del Río-Chivardi, Jaime Mariano; Sienra-Monge, Juan José Luis
Alteraciones radiográficas en niños con inmunodeficiencia primaria
Revista Alergia México, vol. 62, núm. 3, julio-septiembre, 2015, pp. 211-218
Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A.C.
Ciudad de México, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=486755027001>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Alteraciones radiográficas en niños con inmunodeficiencia primaria

RESUMEN

Antecedentes: si bien se cuenta con información epidemiológica de las inmunodeficiencias primarias, la información disponible en México es escasa.

Objetivos: dar información epidemiológica del retraso del diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias y de su correlación con daño pulmonar crónico.

Material y método: estudio retrospectivo, analítico, efectuado en pacientes de 0 a 18 años de edad con diagnóstico de inmunodeficiencias primarias durante 11 años en el Hospital Infantil de México Federico Gómez; las variables estudiadas fueron: edad al inicio de los síntomas, edad al diagnóstico, tiempo desde el inicio de los síntomas al diagnóstico, número de neumonías previas y estudios radiográficos con datos de daño pulmonar crónico.

Resultados: se incluyeron 48 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión; 33 tenían daño pulmonar al diagnóstico, el déficit de anticuerpos fue el grupo con mayor afectación. Al correlacionar la edad de inicio de los síntomas y la diferencia de tiempo del inicio de los síntomas al diagnóstico se obtuvo una fuerte correlación ($p < 0.001$, $Rho > 0.80$). Se observó una correlación moderada entre la diferencia en tiempo vs número de neumonías ($p = 0.005$, $Rho = 0.495$) y la correlación entre número de neumonías y daño pulmonar mostró significación alta ($p < 0.001$, $Rho = 0.704$).

Conclusión: se encontró una relación estrecha entre el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas y el número de neumonías con el daño pulmonar, por lo que las neumonías de repetición (más de dos) deben hacer sospechar el diagnóstico de inmunodeficiencia primaria, como se recomienda en la bibliografía mundial.

Palabras clave: inmunodeficiencias primarias, daño pulmonar crónico, diagnóstico tardío, neumonía.

Víctor González-Uribe¹
Dino Roberto Pietropaolo-Cienfuegos⁴
Blanca Estela Del Río-Navarro²
Jaime Mariano Del Río-Chivardi²
Juan José Luis Sienra-Monge³

¹ Residente de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica.

² Servicio de Alergia e Inmunología Clínica.

³ Dirección de Investigación
Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, DF.

⁴ Alergólogo e Inmunólogo Clínico, Los Cabos, Baja California Sur, México.

Radiographic changes in children with primary immunodeficiency

ABSTRACT

Background: Although we have epidemiological information on primary immunodeficiencies (PID), the available information is meager in Mexico.

Objective: To provide epidemiological information on the delay in the diagnosis of PID and its correlation to chronic lung damage.

Recibido: 3 de febrero 2015

Aceptado: 29 de abril 2015

Correspondencia: Dr. Víctor González Uribe
Dr. Márquez 162
06720 México, DF
dr.victorgonzalez@gmail.com

Este artículo debe citarse como

González-Uribe V, Pietropaolo-Cienfuegos DR, Del Río-Navarro BE, Del Río-Chivardi JM, Sienra-Monge JLL. Alteraciones radiográficas en niños con inmunodeficiencia primaria. Revista Alergia México 2015;62:211-218.

Material and method: A retrospective, analytical study was done in patients 0-18 year old age diagnosed with PID for 11 years at the HIMFG (Hospital Infantil de Mexico Federico Gomez). The variables studied were: age at symptom onset, age at diagnosis, time from onset of symptoms to diagnosis, number of previous pneumonias and studies with radiographic chronic lung damage data.

Results: 48 patients were obtained after meeting inclusion criteria; 33 showed lung damage at diagnosis, antibody deficiency being the most affected group. Relating age of onset of symptoms and the time difference of the onset of symptoms to diagnosis showed a strong correlation ($p < 0.001$, $Rho > 0.80$). A moderate correlation between the observed time difference vs number of pneumonias ($p=0.005$, $Rho=0.495$) and correlation between number of pneumonia and lung damage was highly significant ($p < 0.001$, $Rho=0.704$).

Conclusion: A strong relationship between the elapsed time from onset of symptoms and the number of pneumonia with lung injury time was found. So, the recurrent pneumonia (> 2) must make suspect the diagnosis of PID, as recommended in the literature.

Key words: primary immunodeficiency, chronic pulmonary disease, late diagnosis, pneumonia.

ANTECEDENTES

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo de enfermedades congénitas causadas por alteraciones cuantitativas, funcionales o ambas, de distintos mecanismos implicados en la respuesta inmunitaria. Se distinguen por una débil respuesta frente a agentes infecciosos y pueden aparecer asociadas con manifestaciones autoinmunitarias, enfermedades alérgicas o linfoproliferativas.¹⁻³

La prevalencia varía ampliamente entre los diversos países y las regiones; esto se explica por el escaso conocimiento de estas enfermedades, la falta de diagnóstico y registro epidemiológico.² Los médicos de primer contacto comúnmente no tienen el conocimiento de la manifestación clínica de estas enfermedades; en consecuencia, los pacientes tienen múltiples complicaciones inherentes a su padecimiento, lo que condiciona su fallecimiento

o permanecen sin tratamiento durante varios años.^{3,4} En los países en vías de desarrollo la información epidemiológica es limitada por la falta de los medios técnicos y científicos para su identificación y tratamiento, lo que ocasiona un retraso en su diagnóstico y aumento de la mortalidad.^{5,6}

Con la progresión de los estudios de biología molecular se ha aumentado la capacidad diagnóstica y terapéutica frente al enfermo. Desde finales de 1981, estas enfermedades que parecerían poco frecuentes aumentaron en número progresivamente.⁷⁻⁹ En Latinoamérica existe una tendencia al alza con un incremento paulatino de la supervivencia de estos pacientes.^{10,11} Desde el primer reporte de la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias los pacientes detectados, en su mayoría, sufrieron un retraso diagnóstico de 5 ± 1.2 años, si bien ese retraso dependía del tipo de inmunodeficiencia, 70% de los pacientes

con inmunodeficiencia primaria tenía síntomas respiratorios desde el inicio del cuadro.¹²⁻¹⁶ Esta misma proporción de pacientes afectados se reporta en todo el mundo al momento del diagnóstico.^{17,18}

Desde el año 2000 se ha establecido la responsabilidad de las unidades de atención médica en el diagnóstico temprano de estos padecimientos, se ha puesto especial atención en el daño pulmonar por la supervivencia y discapacidad funcional del sujeto.¹⁹⁻²² La bibliografía establece que el retraso en el diagnóstico de inmunodeficiencia primaria se asocia con daño pulmonar; sin embargo, no hay ningún estudio que proporcione esta información epidemiológica de esta relación del tiempo al diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias y la existencia de daño pulmonar.

El Hospital Infantil de México Federico Gómez forma parte de la red de instituciones de salud que reportan los casos de inmunodeficiencia primaria a la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias desde hace más de cinco años.

El objetivo del estudio fue determinar la existencia o ausencia de daño pulmonar en los pacientes con inmunodeficiencia primaria, utilizando radiografía de tórax o tomografía axial computada de alta resolución (TACAR), estableciendo una relación causal entre el inicio de los síntomas con la fecha de diagnóstico y el daño pulmonar.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, analítico, en el que se revisaron los expedientes y respaldos clínicos resguardados en el departamento de Archivo Clínico del Hospital Infantil de México Federico Gómez de pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria, de 0 a 18 años de edad, comprendido entre el 1 de enero

de 2001 y el 31 de enero de 2012 y que este diagnóstico estuviera contenido en la clasificación de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas.²³

Se utilizaron los datos asentados en el expediente, se registraron las siguientes variables: género, edad al diagnóstico, fecha de inicio de los síntomas de los que se tomaron los datos de alarma propuestos por la Fundación Jeffrey Modell,²⁴ número de procesos neumónicos previos al diagnóstico, tiempo que transcurrió entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico y, finalmente, la fecha del mismo. Era indispensable que los pacientes contaran con estudios radiológicos a la fecha del diagnóstico (radiografía de tórax, tomografía de tórax de alta resolución pulmonar o ambas). Se excluyeron los expedientes que no tenían información completa o estudios radiológicos, así como los de los pacientes que tuvieran alguna condición clínica que pudiese favorecer daño pulmonar; por ejemplo, reflujo gastroesofágico, cardiopatías congénitas de flujo pulmonar aumentado, etcétera.

El daño pulmonar se valoró utilizando tomografía axial computada de alta resolución, radiografía de tórax o ambas. Dos radiólogos independientes del Departamento de Imagenología del hospital revisaron los estudios buscando lesiones primarias del parénquima pulmonar, como: fibrosis, vidrio despulido, bronquiectasias y necrosis. De esta manera, si el paciente tenía una o más lesiones del parénquima pulmonar se consideraba positivo para daño pulmonar y, en caso contrario, sin daño pulmonar.

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS 20.0.1. Se determinaron medidas de tendencia central y de dispersión. Por la distribución no normal del grupo se utilizó χ^2 y Rho de Spearman. El estudio fue aprobado por el comité de ética e investigación del hospital.

RESULTADOS

Se revisaron 162 expedientes, de los que sólo se seleccionaron 48 (Cuadro 1). La mayor parte fueron eliminados por no contar con estudios radiológicos (n=82), el resto se eliminó por no contar con información completa en el expediente clínico (n=32).

La distribución por género fue de 31 mujeres y 17 hombres, no se evidenció diferencia estadística significativa entre el género. Los expedientes tuvieron gran variabilidad; la edad mínima del inicio de los síntomas fue al mes de edad y el máximo 13 años de edad (Cuadro 2). La media de edad al inicio de los síntomas fue de 1 año 4 meses de edad y la media de diagnóstico en toda la población fue de 3 años 8 meses, lo que demuestra que el tiempo promedio transcurrido al diagnóstico desde el inicio de los síntomas fue de 29.4 meses.

Al agrupar los diagnósticos por la clasificación del Comité de Expertos de Inmunodeficien-

cias Primarias de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas se describen: deficiencias de anticuerpos (n=26), síndromes con inmunodeficiencia bien definidos (n=12), defectos congénitos en el número, función de la fagocitosis o ambos (n=5), inmunodeficiencia combinada de células T y B (n=4) y deficiencia de complemento (n=1). Los pacientes excluidos no se enlistan (Cuadro 3).

La enfermedades que se diagnosticaron a edades más tempranas fueron las contenidas en los síndromes con inmunodeficiencias bien definidas (de Wiskott-Aldrich, Di George, hiper-IgE y el de ataxia-telangiectasia), mientras que la deficiencia de anticuerpos se manifestaron más tardíamente y la diferencia entre el diagnóstico e inicio de los síntomas fue la más alta. La deficiencia de subclases de IgG fue la más alterada de todo el grupo.

Cuando se compararon los resultados por género y la existencia de infecciones respiratorias, todos

Cuadro 1. Distribución de casos con base en la clasificación de las inmunodeficiencias primarias

Grupo	Población total (n=162)	Población de estudio (n=48)
Déficit de anticuerpos	73	23
Inmunodeficiencia combinada de células T y B	8	6
Síndromes bien definidos con inmunodeficiencia	42	13
Defectos en número o función fagocítica (o ambos)	18	5
Deficiencias del complemento	3	1
Defectos de la inmunidad innata	3	0
Enfermedades con disregulación inmunitaria	15	0
Trastornos autoinflamatorios	0	0

Cuadro 2. Datos estadísticos de la población

Evento	Mínimo	Máximo	Media de la población
Edad de inicio de los síntomas (meses)	1	45	17.4
Edad al diagnóstico (meses)	4	156	47.7
Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas al diagnóstico (meses)	2	92	29.48
Número de neumonías	1	9	5

Cuadro 3. Frecuencias por enfermedad en la población estudiada

Enfermedad	Total	Media de edad del inicio de los síntomas (meses)	Media de edad al diagnóstico (meses)
Inmunodeficiencia común variable	6	38	93
Enfermedad granulomatosa crónica	4	21	77
Síndrome Di George	6	5	18
Síndrome de Wiskott-Aldrich	2	17	37
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X	6	14	42
Hipogammaglobulinemia no ligada al cromosoma X	7	15	56
Deficiencia de complemento	1	4	10
Inmunodeficiencia combinada grave	6	1	3
Síndrome hiper-IgE	4	9	19
Ataxia-telangiectasia	1	14	26
Deficiencia de subclases de IgG	2	40	132
Síndrome hiper-IgM	2	45	91
Neutropenia congénita	1	4	16
	48	Media: 17.4	Media: 47.7

los casos tuvieron al menos una neumonía previa al diagnóstico (Figura 1). En relación con el daño pulmonar al momento del diagnóstico, no se encontraron discrepancias diagnósticas al ser reevaluado el archivo radiológico por el equipo de radiólogos que participaron en el estudio. El sexo masculino reportó daño pulmonar en 17 casos al momento del diagnóstico, mientras que el femenino reportó 16 casos.

El análisis estadístico se realizó por χ^2 y correlación de Spearman (Cuadro 4). Al correlacionar variables la significación estadística fue: edad de inicio de los síntomas *versus* diferencia de tiempo entre inicio de los síntomas al diagnóstico $p=0.00017$ y $Rho=0.896$; de igual manera, la diferencia de tiempo de inicio de los síntomas al diagnóstico *versus* el número de neumonías previas obtuvo $p=0.00587$ y $Rho=0.596$. Finalmente, la relación entre el número de neumonías *versus* daño pulmonar fue $p=0.704$ $Rho=0.000031$.

Aunque no fue una variable analizada para los fines de este estudio, hubo 19 fallecimientos en la muestra al momento del estudio. Sin embargo,

no se analizó esta variable porque no existía información completa de la evolución de los pacientes. De las 19 defunciones, destacan los casos de inmunodeficiencia combinada grave, con mortandad de 4 de 4 pacientes, seguida de la inmunodeficiencia común variable en 5 de 7 y agammaglobulinemia ligada al cromosoma X en 5 de 6 pacientes.

DISCUSIÓN

La distribución epidemiológica de los pacientes muestra patrones cercanos a los reportados en distintas series en todo el mundo; de todos los casos estudiados las deficiencias de anticuerpos (26 de 48 pacientes) fue el grupo más importante, con predominio del sexo masculino por la población con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X.

La media de edad al diagnóstico fue la edad preescolar, lo que infiere un claro retraso en la identificación de los síntomas sugerentes de la enfermedad; en especial, si consideramos que la edad habitual de inicio de los síntomas es entre 6 y 12 meses de edad. Lo anterior es preocupante

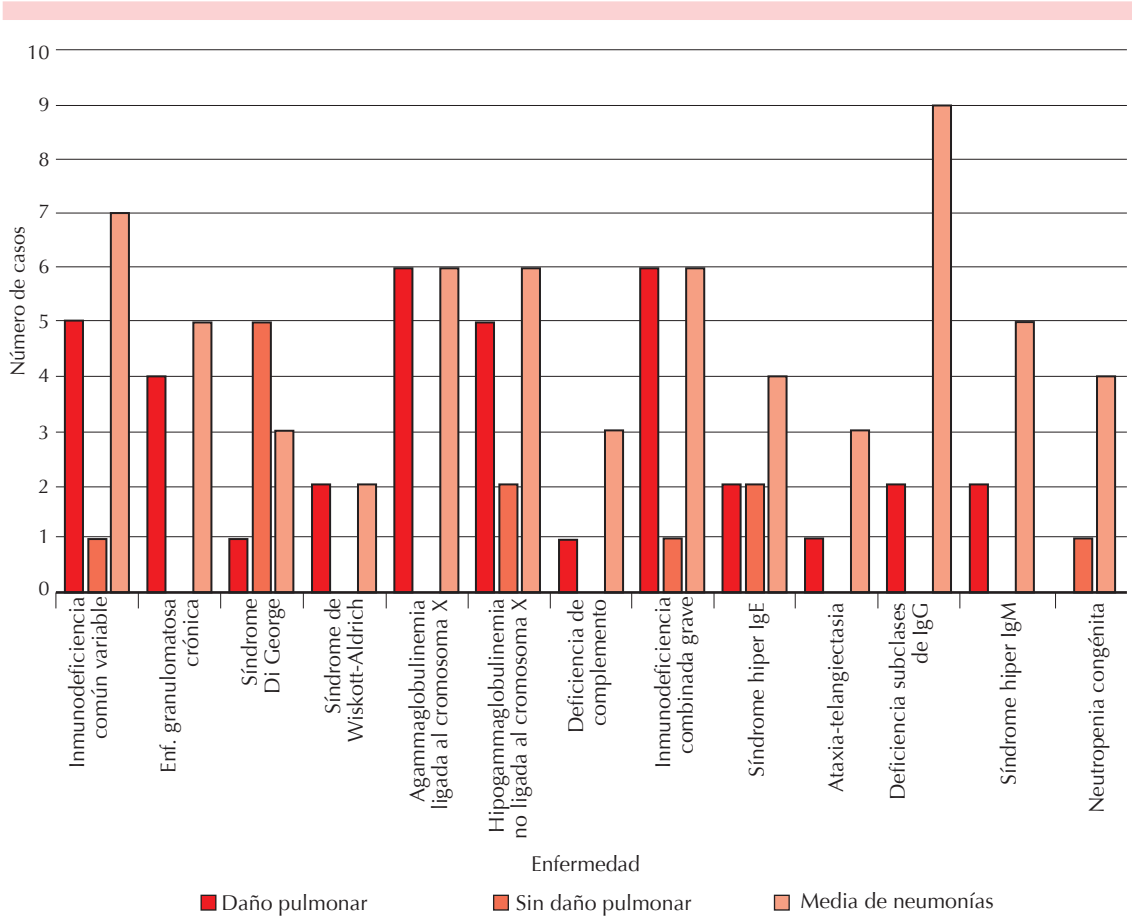


Figura 1. Casos con daño pulmonar y media de neumonías al momento del diagnóstico.

Cuadro 4. Significaciones estadísticas entre variables

Correlación entre variables		Edad al inicio de los síntomas	Tiempo entre síntomas y diagnóstico	Correlación entre variables		Edad al diagnóstico	Tiempo entre síntomas y diagnóstico	Daño pulmonar
Edad al diagnóstico	Rho	0.848	0.596	Número de neumonías previas	Rho	0.368	0.495	0.704
	p	0.00064	0.00041		p	0.010	0.00587	0.000031

Significación: $p < 0.05$, Rho de Spearman > 0.350 .

si analizamos la fisiopatogenia de ciertas inmunodeficiencias primarias, como deficiencias de anticuerpos, que en conjunto en nuestra población comprenden más de 50%, lo que se traduce

en un largo periodo de riesgo al que los pacientes son sometidos sin recibir tratamiento sustitutivo y los expone a infecciones potencialmente graves o incluso mortales. Cuando observamos los

diagnósticos por enfermedad, en general, los síndromes con inmunodeficiencias bien definidas se identificaron a edades más tempranas, lo que puede deberse a dos situaciones, si se considera el perfil de pacientes referidos a nuestra unidad, al ser un Instituto Nacional de Salud. En primer lugar, por las características fenotípicas bien definidas de los pacientes, lo que favorece su identificación y referencia oportuna; en segundo lugar, el índice de sospecha diagnóstica es mayor entre los clínicos cuando el conjunto de síntomas ocurren a edades más tempranas.

Al valorar las infecciones de vías respiratorias se observa claramente que las inmunodeficiencias primarias caracterizadas por deficiencias de anticuerpos tienen mayor frecuencia de neumonías. En general, las inmunodeficiencias primarias con deficiencia de anticuerpos, las combinadas graves y la neutropenia congénita tuvieron más frecuencia de neumonías previo a su diagnóstico.

De los datos epidemiológicos obtenidos, uno de los más llamativos fue que la mitad de los pacientes tenía daño pulmonar al momento del diagnóstico. Lo anterior puede explicarse por una falla en la detección y tratamiento oportuno en los primeros niveles de atención médica.

Los pacientes más afectados son los caracterizados por deficiencia de anticuerpos y alteraciones de la fagocitosis. En todos los pacientes con inmunodeficiencia combinada grave y el síndrome de hiper-IgE ocurrió daño pulmonar, el número de pacientes que formaron parte de la muestra fue muy pequeño. En el síndrome Di George el daño pulmonar se reportó menos veces que en otras enfermedades; sin embargo, dos terceras partes de estos pacientes no cumplían criterios para síndrome Di George completo y es probable que no cursaran con inmunodeficiencia, diagnosticándose como síndrome de delección 22q 11.2. Pese a lo anterior, para fines del estudio, to-

dos se consideraron síndrome Di George, porque el CIE 10 no contempla a la delección 22q 11.2.

En general, mientras más temprano fue el inicio de los síntomas, más pronto se hizo el diagnóstico y, por el contrario, a edades más tardías, se retrasaba. Entre más tiempo transcurría para el diagnóstico, mayor fue la probabilidad de que padecieran neumonía. A mayor intervalo entre el primer síntoma y el diagnóstico de la enfermedad, el daño pulmonar se incrementaba de manera directamente proporcional. Dos años como media de retraso en el diagnóstico pareciera ser suficiente para padecer daño pulmonar, pese a que en Latinoamérica se reporta con una media de cinco años.

Es muy importante capacitar a los médicos de primero y segundo niveles de atención acerca de las inmunodeficiencias primarias, cuya manifestación puede ser tan frecuente como la deficiencia de IgA o tan infrecuente como las manifestadas en los trastornos autoinflamatorios. En su conjunto, las inmunodeficiencias primarias son más frecuentes que la leucemia y el linfoma en población pediátrica.

La identificación de los criterios propuestos por la Fundación Jeffrey Modell suele ser suficiente para sospechar una inmunodeficiencia primaria, aunque no en todos los casos;²⁵ sin embargo, se recomienda su uso o el de otras escalas de valoración para incrementar el índice de sospecha diagnóstica, logrando así una mejor y más pronta referencia e inicio de tratamiento. El tiempo es importante para limitar o evitar el daño pulmonar, lo que aumenta la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

No existe una política de salud federal acerca de la atención de pacientes con inmunodeficiencias primarias; organizaciones como la Fundación Mexicana para Niños con Inmunodeficiencias (FUMENI), el Grupo Mexicano de Inmunode-

ficiencias Primarias (MEXGID) y la Fundación Jeffrey Modell de origen nacional e internacional apoyan a los pacientes y los médicos para el diagnóstico y el tratamiento.

CONCLUSIÓN

Es necesario establecer guías de diagnóstico, tratamiento y referencia en nuestro país, porque hasta la fecha no se cuenta con un sistema estandarizado y la detección de estas enfermedades depende directamente del juicio o sospecha del clínico. Es un esfuerzo constante, coordinado e interdisciplinario que deberá gestarse para cambiar la realidad evidenciada en este estudio.

Agradecimientos

A la doctoras Bertha Lilia Romero Baizabal y María Teresa Valadez Reyes, médicos adscritos al departamento de Radiología e Imagen, por su paciencia y disposición en mañanas y tardes.

REFERENCIAS

1. Bonilla FA, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:1-63.
2. Casanova JL, et al. Revisiting human primary immunodeficiencies. *J Intern Med* 2008;264:115-127.
3. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:182-194.
4. Azarsiz E, et al. Consanguinity rate and delay in diagnosis in Turkish patients with combined immunodeficiencies: a single-center study. *J Clin Immunol* 2011;31:106-111.
5. Ballou M, et al. Immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol* 2009;158:14-22.
6. Barbouche MR, et al. Primary immunodeficiencies in highly consanguineous North African populations. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1238:42-52.
7. Sanal O, Tezcan I. Thirty years of primary immunodeficiencies in Turkey. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1238:15-23.
8. Martin-Nalda A, et al. [Spectrum of primary immunodeficiencies in a tertiary hospital over a period of 10 years]. *An Pediatr (Barc)* 2011;74:74-83.
9. Modell V, et al. Global study of primary immunodeficiency diseases (PI)--diagnosis, treatment, and economic impact: an updated report from the Jeffrey Modell Foundation. *Immunol Res* 2011;51:61-70.
10. Condino-Neto A, et al. Critical issues and needs in management of primary immunodeficiency diseases in Latin America. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011;39:45-51.
11. Etzioni A, Sorensen R. [Early diagnosis and adequate treatment- for improving and saving the life of patients with primary immunodeficiencies]. *Rev Alerg Mex* 2012;59:1-2.
12. Condino-Neto A, et al. Advancing the management of primary immunodeficiency diseases in Latin America: Latin American Society for Immunodeficiencies (LASID) Initiatives. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;40:187-193.
13. Group of Pediatric Immunology, et al. Comment on: advances in primary immunodeficiency diseases in Latin America: epidemiology, research, and perspectives. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1306:71-72.
14. Leiva LE, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: proceedings of the Second Latin American Society for Immunodeficiencies (LASID) Advisory Board. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011;39:106-110.
15. Leiva LE, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: the second report of the LAGID registry. *J Clin Immunol* 2007;27:101-108.
16. Zelazko M, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: first report from eight countries participating in the LAGID. *Latin American Group for Primary Immunodeficiency Diseases. J Clin Immunol* 1998;18:161-166.
17. Cunningham-Rundles C. Lung disease, antibodies and other unresolved issues in immune globulin therapy for antibody deficiency. *Clin Exp Immunol* 2009;157:12-16.
18. Cantani A, Ferrara M. The lung and primary immunodeficiency. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1988;16:429-437.
19. Dukes RJ, Rosenow EC 3rd, Hermans PE. Pulmonary manifestations of hypogammaglobulinaemia. *Thorax* 1978;33:603-607.
20. Sweinberg SK, et al. Retrospective analysis of the incidence of pulmonary disease in hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:96-104.
21. Watts WJ, et al. Respiratory dysfunction in patients with common variable hypogammaglobulinemia. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:699-703.
22. Sorensen R, et al. Collaborating to improve quality of life in primary immunodeficiencies: World PI Week, 2013. *J Clin Immunol* 2013;33:1145-1148.
23. Al-Herz W, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2011;2:54.
24. Jeffrey Modell Foundation (2014). Disponible en: <http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs>
25. O'Sullivan MD, Cant AJ. The 10 warning signs: a time for a change? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:588-594.