

NIÑO CON INFECCIONES RECURRENTES

Martín Peinador Y, Jiménez Alés R, Suárez Rodríguez A, Berghezan Suarez A, Morillo Gutierrez B, Morales Senosiain D. Niño con Infecciones de Repetición. Noviembre de 2016. Disponible en: <https://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/contenido/documentos-del-gpi>

INTRODUCCIÓN.

Los procesos infecciosos son la causa más frecuente de consulta en pediatría. Es difícil establecer el límite entre normal y patológico en cuanto al número de infecciones presentadas por un niño en un tiempo determinado. Factores como la etnia y las condiciones socioeconómicas e higiénicas influyen. La mayoría de los autores, más que al número, dan valor al tipo de infecciones y a las características de las mismas: órganos y sistemas afectados, gravedad, germen responsable, así como la respuesta al tratamiento habitual. En nuestro medio se ha estimado que los niños sanos tienen en los primeros años de la vida una media de 6-8 infecciones respiratorias de vías altas (IRVA) cada año, hasta 6 episodios anuales de otitis media aguda (OMA) y dos de gastroenteritis aguda (GEA). La frecuencia de IRVA es mayor en aquellos niños que asisten a guardería o cuando sus hermanos lo hacen^{1,2}.

En cuanto a la duración media de los procesos y el tiempo estimado de resolución de los síntomas, también es variable según cada niño y patología presentada. Así en el 90% de los casos nos podemos encontrar con 2 a 7 días para resolución de una inflamación de garganta y hasta un período de 15-16 días para resolver una infección respiratoria inespecífica³. Esto, unido al hecho de que muchos de estos cuadros se agrupan estacionalmente, puede dar la impresión de que el niño siempre está enfermo.

La defensa del organismo frente a las infecciones corre a cargo del sistema inmune, conjunto de mecanismos complejos, conectados entre sí, que incluyen la integridad de las barreras cutáneo-mucosas, la inmunidad innata y la inmunidad adquirida o específica. Un fallo en cualquiera de estos mecanismos puede traducirse en un aumento de infecciones.

El reto para el pediatra consiste en determinar si el niño tiene un proceso subyacente que condiciona el aumento de las infecciones o si se trata de un niño normal¹.

Infecciones recurrentes

Consideramos infecciones recurrentes que obligan a considerar diagnósticos diferenciales, a procesos que son demasiado frecuentes en número, son graves, duran mucho tiempo y/o se asocian con complicaciones inusuales o que no se resuelven con los tratamientos habituales^{2,4}.

Infecciones Recurrentes

- 2 o más infecciones graves* en un año.
- 3 o más infecciones respiratorias bacterianas en localizaciones distintas en un año.
- Infecciones que requieren el uso de antibióticos durante 2 meses en un año.

***Infecciones graves:** fiebre persistente, no respuesta a antibióticos orales y/o necesidad de antibióticos iv u hospitalización, infecciones por un patógeno inusual, complicaciones poco frecuentes (mastoiditis, derrame pleural, absceso) o alteraciones analíticas o en las pruebas de imagen persistentes (leucocitosis, aumento de VSG o PCR, imágenes radiológicas, etc).

Cuando las infecciones recurrentes afectan a un único órgano o sistema debemos pensar en anomalías anatómicas, un proceso alérgico o una enfermedad crónica de base que afecte a ese sistema. Cuando los procesos infecciosos son leves y frecuentes, afectan a distintos sistemas y no existe afectación del desarrollo del niño hemos de pensar en una exposición aumentada a las infecciones por condiciones ambientales (guardería, contaminación, hábito tabáquico).

Ante un niño con infecciones recurrentes debemos pensar en las siguientes posibilidades:

- Niño normal.

- Niño con un perfil atópico.
- Niño con una enfermedad crónica.
- Niño con una inmunodeficiencia.

NIÑO NORMAL

Aproximadamente el 50% de los niños con infecciones recurrentes se encuentran en este grupo.

Tienen entre 8 y 16 procesos infecciosos al año (IRVA, OMA, GEA) de los que la mayoría son de etiología viral, afectan al tracto respiratorio y responden adecuadamente al tratamiento establecido. Estos niños presentan un crecimiento y un desarrollo normales. Entre los episodios están asintomáticos y la exploración física es normal, resultando innecesaria la realización de pruebas complementarias que, de realizarse, resultarán normales.

No existe una causa orgánica, funcional, inmunológica o genética conocida. Se debe a una mayor exposición y/o la presencia de factores favorecedores: asistencia a guardería o colegio, exposición al humo del tabaco y convivencia con hermanos escolarizados².

NIÑO ATÓPICO

Un tercio aproximadamente de los niños con infecciones recurrentes presentan el espectro alergia-atopia-sibilancias recurrentes y asma.

La rinitis crónica alérgica puede confundirse con una infección recurrente de vías respiratorias altas. Los niños con enfermedad atópica a menudo presentan tos y sibilancias después de una infección respiratoria vírica. Estos síntomas se confunden frecuentemente con neumonía o bronquitis. El tratamiento antibiótico es poco eficaz y sí lo son medicamentos para la alergia o el asma.

Por otra parte los niños atópicos tienen más probabilidad de desarrollar infecciones respiratorias recurrentes de vías altas como sinusitis, rinitis y otitis media. Esta mayor

susceptibilidad puede ser debida a una mayor adherencia del patógeno a un epitelio respiratorio inflamado, a un aumento de la permeabilidad de las mucosas o a una respuesta inmune alterada frente a ciertos patógenos virales y bacterianos².

Habitualmente el crecimiento y desarrollo de estos niños es normal. A menudo presentan hallazgos físicos característicos de su atopia, pudiendo encontrar en ocasiones una IgE elevada. Cabe señalar que algunas inmunodeficiencias primarias, Déficit de IgA, Inmunodeficiencia Variable Común (IDVC), Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC), el Síndrome de DiGeorge o el Síndrome de HiperIgE-AR presentan frecuentemente alergias entre sus manifestaciones clínicas; mientras que otras IDP como el síndrome de HiperIgE-AD y el síndrome de Wiskott-Aldrich presentan niveles muy elevados de IgE sin un aumento de sensibilización a alérgenos específicos. Por ello ante una clínica de atopia de evolución tórpida, sobre todo con cifras de IgE > 2000 U/ml cabe descartar una IDP.

NIÑO CON ENFERMEDAD CRÓNICA

Este grupo supone un 10% en el total de niños con infecciones recurrentes. Son aquellos que tienen una enfermedad subyacente no inmunológica. La mayor susceptibilidad a las infecciones puede ser debida a diversas causas como fallo en los mecanismos protectores de barrera, inadecuado aclaramiento de secreciones, procesos obstructivos, presencia de un cuerpo extraño como una vía central o una válvula, así como la implicación de microorganismos resistentes. Son niños que con frecuencia presentan un deterioro físico, una pobre curva ponderoestatural y los hallazgos físicos inherentes a su proceso de base.

NIÑO CON UNA INMUNODEFICIENCIA

Un 10% de los niños que presentan infecciones recurrentes van a tener una inmunodeficiencia (ID) con uno o varios componentes del sistema inmune afectados.

Las inmunodeficiencias son entidades en las que hay afectación cuantitativa o cualitativa de cualquier componente del sistema inmunitario: inmunidad adaptativa (células B, inmunidad humoral o respuesta de Ac y células T o inmunidad celular) e inmunidad innata (del sistema fagocítico y del complemento, entre otros) (Figura 1).

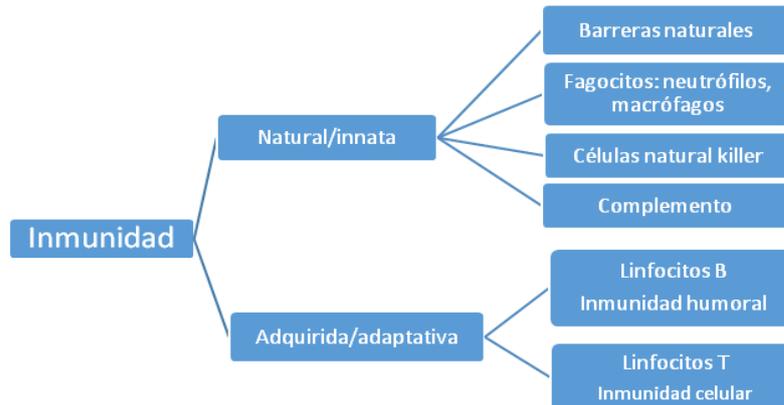


Figura 1: Componentes del sistema inmune

Las infecciones que acontecen en este tipo de trastornos se caracterizan por ser:

- . Infecciones más graves o con mala respuesta a un tratamiento adecuado, a veces en localizaciones características pero con una evolución poco habitual.
- . Infecciones por gérmenes atípicos u oportunistas.

Las inmunodeficiencias pueden ser primarias o secundarias. Ambas inmunodeficiencias pueden tener una mayor susceptibilidad a procesos malignos y a enfermedades autoinmunes.

Inmunodeficiencias secundarias (IDS)

Son más frecuentes que las inmunodeficiencias primarias. Suelen presentarse más allá de la infancia y afectan más a la inmunidad celular (células T). La alteración inmunitaria puede producirse debido a medicaciones inmunosupresoras, malnutrición, infecciones (como el VIH), síndromes pierdeproteínas, enfermedades neoplásicas o mecanismos mixtos donde hay tanto factores secundarios como primarios como en el síndrome de Down. En la Diabetes Mellitus es un hecho que las enfermedades infecciosas son más frecuentes. En ella se han descrito tanto alteraciones en la

respuesta innata como en la respuesta adaptativa o específica, y tanto a nivel celular (alteración en poblaciones linfocitarias) como a nivel humoral (deficiente formación de anticuerpos)⁵.

Inmunodeficiencias Primarias (IDP)

Son un grupo de enfermedades causadas por la alteración cuantitativa y/o funcional de distintos mecanismos implicados en la respuesta inmunológica. Son poco frecuentes, pero también es probable que estén infradiagnosticadas. Son de origen genético, con frecuencia hereditarias, en su mayoría de forma autosómica recesiva. Se han descrito más de 240 entidades, y su número va en aumento cada año gracias a una mayor concienciación entre los profesionales sanitarios así como a una mejora de las técnicas diagnósticas

Su incidencia global se estima en más de 1/2000 nacidos vivos, con una gran variabilidad entre las diferentes entidades. El déficit selectivo de IgA es la más frecuente, con una incidencia de 1 caso/200-1.000, y asintomática en la mayoría de las ocasiones. Por el contrario, la Inmunodeficiencia Combinada Severa (IDCS), con una incidencia de 1 caso/100.000 recién nacidos vivos, es letal si no se diagnostica y trata en el primer año de vida. Las IDP se presentan durante los primeros años de la vida y afectan mayoritariamente a la inmunidad humoral⁴ (Figura 2).

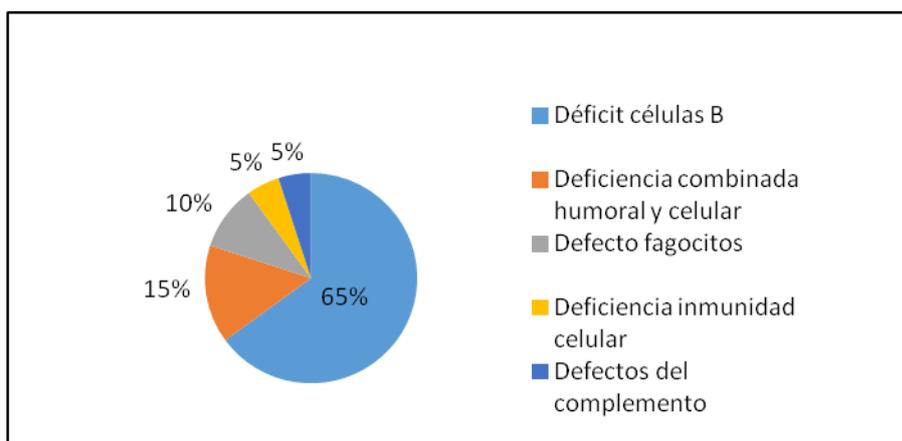


Figura 2: Distribución de las IDP

El Comité de Expertos de la International Union of Immunological Societies (UIS, 2009) estableció ocho grupos de trastornos⁶ (Tabla 1). En la última revisión de este Comité de Expertos (2014), incorporan 30 nuevos defectos genéticos⁷.

El tipo y patrón de las infecciones que se presentan en los distintos grupos de IDP dependerá de los componentes del sistema inmune afectados^{4,7,8} (Tabla 2). Asimismo la severidad de las infecciones puede variar desde infecciones respiratorias leves hasta infecciones sistémicas graves.

Desde un punto de vista conceptual y en un sentido amplio entendemos inmunodeficiencia como una alteración de los mecanismos implicados en la respuesta inmunológica. En las IDP hay un “defecto inmunológico”, mientras que en las enfermedades autoinflamatorias y en las enfermedades autoinmunes ocurre una “mala regulación” o disregulación de la inmunidad. Así en la actualidad se piensa que puedan ser distintas caras del mismo continuum. En los procesos autoinmunes está implicada la inmunidad adquirida, con un fallo en la tolerancia a los auto-antígenos y aparición de autoanticuerpos⁹. En las enfermedades autoinflamatorias el fallo está en el sistema de la inmunidad innata. Hay una disfunción del sistema inflamatorio a nivel del inflamasoma (complejo multiproteico en el citosol celular que responde a la presencia de determinados estímulos y que dará lugar a la síntesis de formas activas de diferentes citocinas inflamatorias)^{9,10}. Muchas de estas entidades comparten como característica clínica presentar cuadros de fiebre periódica o recurrente, de ahí que debamos tenerlas en cuenta a la hora de valorar a nuestro paciente con infecciones recurrentes.

Síndromes de Fiebre Periódica o Recurrente^{9,11}. Se definen por la presencia de tres o más episodios de fiebre en seis meses y con intervalo libre entre los episodios febriles. Este intervalo puede ser típicamente regular o irregular (Tabla 3).

Se incluyen aquí entidades poco frecuentes como tumores, inmunodeficiencias primarias o secundarias, enfermedades autoinmunes y enfermedades autoinflamatorias. Hay descritos cuadros con genética conocida: Neutropenia cíclica, Fiebre Mediterránea Familiar, y otros cuadros más comunes sin base genética que los defina, como la artritis idiopática juvenil en su forma sistémica y el síndrome de PFAPA

(acrónimo en inglés de fiebre periódica, aftas orales, faringitis y adenitis cervical) ^{11,12}. Datos clínicos que pueden presentarse en estos síndromes y que pueden orientar su diagnóstico son la presencia de fiebre recurrente, úlceras orales o genitales, artralgias y artritis, adenopatía cervical, dolor abdominal, poliserositis y lesiones en piel o exantemas polimorfos. No obstante son entidades que suponen un reto diagnóstico, combinando criterios clínicos, hallazgos de laboratorio, a veces solo presentes durante los episodios, lo que obliga a realizarlos de forma seriada, y estudio genético cuando sea pertinente (Score diagnóstico de Gaslini)⁹.

ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA DEL NIÑO CON INFECCIONES RECURRENTE

El objetivo prioritario para el pediatra que se enfrenta a un niño con infecciones recurrentes es identificar a los pacientes con una posible inmunodeficiencia por ser la patología más grave y precisar un manejo y tratamiento específico^{8,13}.

Debemos enfocarlo basándonos en (Tabla 4):

- Una historia clínica minuciosa.
- Una exploración física completa.
- Pruebas complementarias con varios niveles de complejidad según la sospecha clínica.

I. Historia clínica.

Debemos realizar una anamnesis cuidadosa y exhaustiva. De especial relevancia es la información sobre las infecciones presentadas: edad de presentación, frecuencia de las mismas, duración, localización y respuesta a los tratamientos administrados, así como la repercusión sobre el estado general del niño y su curva de crecimiento. Asimismo debemos preguntar por la historia perinatal y los antecedentes familiares (Tabla 5).

Algunas entidades:

- **Déficit de IgA**

Es la ID más frecuente. Cursa sin síntomas en la mayoría de los casos, aunque puede producir infecciones respiratorias y gastrointestinales recurrentes. También puede asociar enfermedades autoinmunes, como enfermedad celíaca. En los casos de déficit total se pueden presentar reacciones anafilácticas frente a hemoderivados, por lo que el reemplazamiento con inmunoglobulinas está contraindicado. En ocasiones el déficit de IgA puede ser la primera manifestación de una Inmunodeficiencia Variable Común (IDVC).

- **Inmunodeficiencia variable común (IDVC)**

Se caracteriza por una disminución de los niveles de IgG, IgA e IgM y una mala respuesta a la inmunización, en ausencia de otra ID. Cada vez se van describiendo más entidades, con fenotipos distintos, específicos y con manifestaciones clínicas y pronóstico diferentes. La edad de inicio tiene dos picos de frecuencia: en preescolares y en la segunda o tercera década de la vida. Los pacientes afectados presentan neumonías, sinusitis, OMA, conjuntivitis, enfermedad crónica pulmonar, bronquiectasias y síntomas gastrointestinales. También se puede presentar como enfermedades autoinmunitarias, principalmente hematológicas, que pueden ser la primera manifestación, y con un incremento de procesos malignos.

- **Inmunodeficiencia combinada severa (IDCS)**

En este cuadro hay una ausencia de inmunidad celular y humoral por lo que los pacientes presentan infecciones graves recurrentes por cualquier tipo de germen patógeno (bacteria, virus, hongo) u oportunista. Asocia diarrea crónica, fallo del crecimiento, enfermedad injerto contra huésped tras el injerto de células T maternas, y tiene un pronóstico fatal en el primer año de vida. El trasplante de progenitores hematopoyéticos al diagnóstico es curativo, de ahí la importancia de su diagnóstico precoz.

II. Examen físico

Nos aportará información del estado general del niño, de su comportamiento y actividad. Podremos encontrar hallazgos sugestivos de alergia/atopia, de una enfermedad crónica o de una inmunodeficiencia.

La presencia de rasgos dismórficos puede orientar a un síndrome genético. El hallazgo de una profusión o pobreza de tejido linfoide (amígdalas, ganglios linfáticos, bazo) puede ser orientativa de un cuadro de inmunodeficiencia. La historia de úlceras orales, gingivitis, candidiasis mucosa, así como la presencia de alteraciones en faneras: dientes, cabello, uñas, son también sugestivos de inmunodeficiencia. La concurrencia de determinados hallazgos resulta característica de algunos cuadros de inmunodeficiencia específicos (Tabla 6).

Ante una diarrea crónica de mala evolución, sobre todo en menores de 3 años, debemos investigar una posible inmunodeficiencia primaria. En la Tabla 7 se recogen los "Signos de Alarma de una posible Inmunodeficiencia Primaria"¹⁴.

En un estudio realizado en el Reino Unido sobre 430 niños derivados a una unidad terciaria de Inmunodeficiencias, encuentran que los tres signos de alarma más importantes resultaron ser¹⁵:

- Historia familiar de IDP.
- Haber precisado antibióticos intravenosos (defecto de los neutrófilos).
- Fallo en el crecimiento y desarrollo del niño (deficiencia células T).

III. Exámenes de laboratorio

Las pruebas complementarias a realizar dependerán de cada caso, de su historia clínica y de los hallazgos en la exploración física^{16,17,18}. Deberán ir encaminadas al estudio de los componentes del sistema inmune que más probablemente estén implicados (Tabla 8).

- Primer nivel. Pruebas que podemos realizar en atención primaria.
 - Hemograma completo con recuento celular y frotis sanguíneo. Especial atención a la linfopenia, ya que puede ser el primer hallazgo de una ID celular u otros procesos graves. Un volumen plaquetario bajo en un paciente con plaquetopenia e infecciones frecuentes aunque no patognomónico, sí es prácticamente diagnóstico de Wiskott Aldrich.
 - Bioquímica básica: glucosa, urea, creatinina, albúmina y electrolitos.
 - Análisis de orina. Sedimento para detectar proteinuria, células o cilindros (nefritis).
 - Cuantificación de Inmunoglobulinas: IgG, IgM, IgA e IgE, niveles normalizados por edad¹⁹ (Tabla 9).
 - Pruebas radiológicas (Tabla 10): de ayuda para valoración del proceso infeccioso y también porque pueden aportar datos que orienten hacia alguna patología específica.
 - Cultivos. Es importante recordar que las serologías para detección de patógenos no sirven si hay déficit de anticuerpos.

- Segundo nivel. Se deben realizar cuando las pruebas iniciales han aportado resultados alterados o cuando tengamos alta sospecha de un cuadro de inmunodeficiencia, porque no todas las ID dan alteraciones en los estudios de primer nivel. Habitualmente se realizarán por el especialista, no estando al alcance de todos los laboratorios. En estas pruebas se incluyen:
 - Estudio de funcionalidad de los anticuerpos a través de la “respuesta vacunal”. Se examina la respuesta hacia dos tipos generales de antígenos (Ag): Ag proteicos y Ag polisacáridos. Las vacunas rutinarias nos aportan ejemplos en ambos tipos. Es importante este estudio porque incluso con niveles normales de Ac puede estar alterada la función de los mismos.
 - Subpoblaciones linfocitarias. Dependiendo del laboratorio de referencia, se podrá determinar el nivel de linfocitos totales (CD3), linfocitos T

(CD4, CD8), linfocitos B (CD19, CD20), linfocitos naïve y memoria así como linfocitos activados entre otros.

- Subclases de IgG: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.
- Serología HIV. Realizar siempre ante sospecha de inmunodeficiencia.
- Test de hipersensibilidad retardada, estudio funcional de los linfocitos T.
- Estudio funcional de fagocitos.
- Estudio del Complemento, CH50 o CH100.
- Estudios genéticos.

MANEJO DEL NIÑO CON INMUNODEFICIENCIA

Aunque los niños con una Inmunodeficiencia deben ser controlados en servicios especializados el pediatra de atención primaria debe conocer su patología y las medidas de manejo de estos pacientes para optimizar sus cuidados tanto terapéuticos como preventivos.

Cuatro pilares de tratamiento:

1. Tratamiento agresivo de las infecciones agudas con antibioterapia precoz.
2. Prevención frente a las infecciones.
 - Medidas de aislamiento y ambiente estéril.
 - Profilaxis antibiótica y/o antifúngica según el tipo de IDPPor ejemplo en IDP celulares se realiza profilaxis frente a *P.jiroveci* con Trimetoprim/sulfametoxazol; en EGC profilaxis frente *Aspergillus*.
 - Administración de vacunas.
3. Tratamiento sustitutivo. En déficits de la inmunidad humoral con la administración de inmunoglobulinas IV/SC de forma periódica.
4. Tratamiento etiológico. El único tratamiento curativo en la actualidad es el trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico. Existen pacientes con IDP sometidos a terapia génica con resultados muy esperanzadores.

Vacunación en niños inmunodeprimidos

Actualmente se sabe que salvo situaciones o advertencias puntuales con ciertas vacunas, los niños inmunocomprometidos deben ser inmunizados de la forma más optimizada posible, ya que se benefician del efecto protector de las vacunas^{20,21}. No obstante presentan una menor respuesta a las mismas en relación a la población sana, y por ello en ocasiones se precisa determinar los Ac séricos a las 4-6 semanas de la vacunación para evaluar la respuesta inmunitaria y programar nuevas inmunizaciones, sobre todo en caso de exposición.

- Ha de hacerse una valoración individualizada dada la gran heterogeneidad de patologías, su evolución a lo largo del tiempo y de los tratamientos aplicados.
- Elegir el momento óptimo para la vacunación.
- En general están contraindicadas las vacunas con microorganismos vivos atenuados en pacientes con inmunodeficiencias celulares²⁰ (Tabla 11).
- Las vacunas inactivadas e inmunización pasiva no presentan problemas de seguridad ni tolerancia. Se administrarán siguiendo el calendario habitual de los niños sanos recordando que en los niños inmunodeprimidos son menos inmunógenas, por lo que a veces son necesarias dosis mayores de antígeno y/o dosis de refuerzo.
- La vacuna antigripal se debe administrar anualmente en todos los tipos de inmunodeficiencia congénita y adquirida.
- Todos los convivientes del paciente inmunodeprimido deben tener el calendario de vacunaciones actualizado haciendo especial énfasis en la vacuna triple vírica, vacuna de la varicela y vacuna de la gripe anual.

Para una consulta más exhaustiva y pormenorizada recomendamos el Documento de Consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría para la vacunación en inmunodeprimidos^{20,21}.

10 PUNTOS A RECORDAR EN NIÑOS CON INFECCIONES RECURRENTE

1. La mayoría de los niños que presentan infecciones recurrentes, especialmente localizadas en un sistema, tienen una exposición aumentada, presentan un cuadro de alergia o un problema anatómico más que un defecto en la respuesta inmune.
2. Debemos considerar la posibilidad de un defecto en el sistema inmune ante niños con infecciones recurrentes o complicadas por bacterias.
3. Una historia minuciosa y un examen físico completo nos pueden orientar hacia el posible defecto en el sistema inmune que presenta nuestro paciente. La deficiencia de células B y la deficiencia de células B y células T suponen el 75% de todas las ID.
4. Las pruebas complementarias irán encaminadas según la sospecha diagnóstica y con una orientación gradual de complejidad. La valoración inicial incluye tanto pruebas cualitativas como cuantitativas: hemograma, bioquímica básica, VSG o PCR, cultivos, pruebas de imagen, niveles de Inmunoglobulinas y actividad del complemento.
5. Los defectos de la Inmunidad humoral, que suponen el 65% de las IDP, habitualmente se manifiestan como infecciones respiratorias recurrentes y graves por gérmenes encapsulados, manifestándose a partir de los 4-6 meses de edad, cuando el niño pierde la protección de los Ac maternos transferidos por vía transplacentaria.
6. Los defectos de la inmunidad celular comienzan poco después del nacimiento, y deben sospecharse en cualquier niño que presente infecciones virales graves o recurrentes o infecciones por gérmenes oportunistas en el primer año de vida.
7. El aparato digestivo casi siempre queda afectado en las Inmunodeficiencias Primarias. El antecedente de diarrea persistente o recurrente, y la mala absorción aparecen tanto en las IDP de células B como de células T.
8. La linfopenia es un indicador precoz de la ID Combinada Severa (IDCS) en la infancia.
9. La deficiencia primaria de fagocitos ocurre en un 10% de las IDP. Característicamente daría lugar a infecciones severas y recurrentes por hongos y bacterias, que se manifiestan poco después del nacimiento. Los lugares más

frecuentes de infección son tracto respiratorio y piel, pero también tejidos profundos y abscesos en órganos.

10. Los defectos del complemento deben sospecharse en pacientes con infecciones piógenas recurrentes con un recuento normal de células sanguíneas y de Igs, o aquellos casos con familiares con historia de infecciones por *Neisseria* y ante síndromes reumatoides por inmunocomplejos.

Tabla 1. Principales grupos de inmunodeficiencias primarias

| |
|--|
| <p>1. Inmunodeficiencias combinadas de células T y B Inmunodeficiencia combinada grave Síndrome de Omenn</p> |
| <p>2. Déficit predominante de anticuerpos Inmunodeficiencia común variable Déficit de IgA Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (E.Bruton) Síndrome de hiper IgM</p> |
| <p>3. Otras inmunodeficiencias bien definidas Síndrome de DiGeorge, Síndrome de Wiskott-Aldrich</p> |
| <p>4. Disregulación inmune Síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS) Síndrome de disregulación inmune, poliendrocrinopatía y enteropatía (IPEX)</p> |
| <p>5. Defectos del número y/o función fagocítica Enfermedad granulomatosa crónica Neutropenia congénita grave Neutropenia cíclica Síndrome de Chediak-Higashi</p> |
| <p>6. Defectos de la inmunidad innata Mutación del gen NEMO Déficit de IRAK-4 Déficit de Myd-88</p> |
| <p>7. Defectos del complemento Déficit de C2, C3, C4, C9, properdina</p> |
| <p>8. Enfermedades autoinflamatorias Fiebre mediterránea familiar Síndrome de Hiper IgD TRAPS Criopirinopatías</p> |
| <p>TRAPS: síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral.</p> |

Tomado de: Documento de Consenso sobre el diagnóstico diferencial y el abordaje terapéutico de la fiebre recurrente¹¹

Tabla 2. Rasgos clínicos según cuadro de ID Primaria

| Defecto inmunitario | Tipo de patógeno | Historia y manifestaciones clínicas | Otros hallazgos y comentarios |
|--|---|---|---|
| CÉLULAS B | <i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae tipo b</i> <i>S.aureus</i> <i>S.pyogenes</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Campylobacter spp</i> <i>Enterovirus</i> <i>Giardia lamblia</i> | Infecciones respiratorias recurrentes por bacterias capsuladas Bronquiectasias GEA recurrente o crónica Meningoencefalitis por enterovirus Artritis | Comienzo a partir de los 4-6 meses en la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X La IDVC con más frecuencia en niños mayores y adultos jóvenes. Anemia hemolítica autoinmune, púrpura autoinmune |
| CÉLULAS T | <i>Pneumocystis jiroveci</i> <i>C. albicans</i> , <i>Cryptococo neoformans</i> Varicela zoster CMV, VEB, HSV 1 y 2 <i>Cryptosporidium</i> <i>Bacilo Calmette-Guerin</i> | Diarrea y candidiasis oral persistentes Neumonía por <i>P.jiroveci</i> Infecciones diseminadas | Comienzo desde pocos meses después del nacimiento. A veces exantema por enfermedad de injerto materno contra huésped. Alteraciones en las costillas en el déficit de ADA |
| Defectos del sistema fagocítico en la destrucción intracelular (EGC) | <i>S.aureus</i> , <i>Aspergillus spp</i> , <i>Serratia spp</i> <i>Salmonella spp</i> <i>Nocardia spp</i> <i>Klebsiella spp</i> | Neumonías, abscesos cutáneos y de partes blandas, abscesos hepáticos, adenitis supurada, osteomielitis y sepsis | Úlceras aftosas recurrentes, síntomas obstructivos de órganos huecos (antro pilórico, vejiga urinaria, esófago), enteritis-colitis granulomatosa, coriorretinitis |
| Defectos del sistema fagocítico. Defectos de moléculas de adhesión leucocitarias | <i>Bacilos gramnegativos</i> <i>S.aureus</i> , <i>Candida spp</i> <i>Aspergillus spp</i> | Abscesos de piel y tj.blandos y pulmón, acompañados de leucocitosis y neutrofilia muy altas | Gingivitis y periodontitis Retraso en la caída del cordón umbilical |
| Defectos del eje IFN γ - Interleucina 12 | <i>Micobacterias atípicas</i> <i>BCG</i> , <i>Salmonella sp</i> | Infecciones diseminadas | Incapacidad para formar granulomas |
| Defectos de C1q, C1r, C1s, C2, C3 y C4 | Bacterias piógenas | Bacteriemia y sepsis | Síndromes reumatoides y cuadros similares al lupus sistémico |
| Defectos de C5, C6, C7, C8 y C9 | <i>Neisseria spp.</i> | Bacteriemia y sepsis | Característicamente la sepsis por <i>Neisseria</i> ocurre en niños mayores y es menos grave que en personas que la presentan y que no tienen ese defecto |
| Defectos de NK | <i>Herpesvirus</i> | <i>Infecciones recurrentes y graves</i> | |

IDVC: Inmunodeficiencia Variable Común; ADA: Adenosindeaminasa; EGC: Enfermedad Granulomatosa Crónica; IFN γ : Interferón gamma; BCG: Bacilo de Calmette-Guerin; NK: Células citolíticas

Tomado de J.Ruiz-Contreras. Inmunodeficiencias. An Pediatr Contin 2003;1(3):131-8

Tabla 3. Causas de fiebre periódica y recurrente

| Fiebre Periódica intervalo regular |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • PFAPA • Neutropenia cíclica • Infecciones por Borrelia • No diagnosticada |
| Fiebre Periódica intervalo irregular |
| <ul style="list-style-type: none"> . Infecciosa <ul style="list-style-type: none"> -Virus: infecciones sucesivas, VEB, parvovirus B19 -Bacterias, micobacterias no TBC, Yersinia, Brucella -Parásitos: Malaria . Enfermedades inflamatorias . Síndromes autoinflamatorios . Sarcoidosis . Neoplasias: Linfomas . Fármacos . Alteraciones SNC . Ficticia . Sin diagnóstico |
| <p>PFAPA: Fiebre periódica, adenopatías, faringitis, aftas; SNC: Sistema Nervioso Central; TBC: tuberculosa</p> |

Tabla 4: Actitud ante sospecha de IDP

| Sospecha de Inmunodeficiencia Primaria (IDP) | | |
|--|---|---|
| Historia clínica | Exploración Física | Pruebas laboratorio |
| Historia perinatal Historia familiar Historia social Historia personal Historia de las infecciones | General (fallo crecimiento) Rasgos dismórficos Alteraciones óseas Cambios pigmentación cutánea Alteraciones pelo Afectación de múltiples órganos o sistemas Enfermedades malignas Procesos autoinmunes | Hemograma completo con VSG y PCR (linfopenia) Bioquímica básica Cuantificación Ig: IgG, IgM, IgA, IgE |

Tabla 5. Historia clínica en niños con infecciones recurrentes

| Historia Clínica | | |
|--|---|--|
| Historia perinatal | Historia materna: enfermedad, medicaciones, tóxicos Historia del parto: Apgar, problemas presentados, necesidad de cuidados especiales Primeros días: problemas alimentación, retraso en la caída del cordón umbilical | |
| Patrón de crecimiento | Desarrollo ponderoestatural y desarrollo psicomotor: área motora, lenguaje, capacidad cognitiva, social y emocional. | |
| Inmunizaciones | Vacunas administradas, aparición de efectos adversos | |
| Enfermedades | Otros procesos pasados, curso evolutivo, cirugía, alergias | |
| Medicaciones | Toma de medicación actual o pasada, tipo, dosis, duración, así como efectividad y efectos adversos. | |
| Historia familiar | Consanguinidad y etnia, miembros de la familia con enfermedades similares, infecciones recurrentes, causa inexplicada de muerte, enfermedades autoinmunes, malignas. ¡Importante!: aproximación diagnóstica y establecer consejo genético. | |
| Historia social | Asistencia a guardería o escuela, exposición a humo de tabaco u otros contaminantes, mascotas o animales de granja | |
| Historia de las infecciones presentadas | | |
| | Perfil clínico | |
| Edad de aparición | 0 a 6 meses | Secundarias a rotura prolongada de membranas, infección congénita, exposición durante el parto, aspiración. Niños prematuros mayor riesgo de infecciones. Algunas IDP debutan de forma precoz con infecciones graves (Neutropenias congénitas, IDCS) |
| | 6 m a 2 años | Niños normales con mayor exposición a patógenos, niño atópico, niño con proceso crónico subyacente o niño con una ID |
| | 2 a 6 años | Niños en una de las cuatro categorías comentadas. IDS por proceso maligno, Sd. Nefrótico o problemas gastrointestinales |
| | 6 a 18 años | Es poco frecuente la aparición de infecciones recurrentes. En adolescentes descartar infección por VIH y ETS. Dos o más episodios de meningitis o sepsis sugieren un defecto del complemento u otro de la inmunidad innata |
| Lugar de la infección * | IVRA | Localización más frecuente. La mayoría son virales |
| | Tracto respiratorio inferior | Neumonía recurrente es raro en el niño normal o con alergia, sugiere por tanto enfermedad crónica pulmonar o una ID. Si se limita a una zona concreta: anomalía anatómica |
| | Aparato digestivo | Diarrea crónica o recurrente sobre todo en < 3 años, tanto en IDP celular como humoral |
| | Sepsis, meningitis | Sugiere deficiencia de anticuerpos (Ac) o del complemento |
| | Abscesos cutáneos o profundos | Sugiere defecto de los fagocitos o deficiencia de Ac |
| Microorganismo | Si se aísla repetidamente en la misma localización sugiere un defecto estructural. Si se aísla en un lugar habitualmente estéril sugiere un defecto de la inmunidad. | |
| | Gérmenes encapsulados (Neumococo, HI tipo b) | Defecto células B |
| | Pneumocistis jiroveci | IDCS, defectos células T primaria o secundaria |
| | Pseudomona (sepsis) | Trastornos fagocitos, deficiencia células T |
| | Enterovirus (meningocencefalitis) | Agammablobulinemia ligada al X |
| | Aspergillus, S. Aureus, St. coagulasa negativo en abscesos de tj blandos | EGC |
| | Estafilococo recurrente (infecciones cutáneas, abscesos, neumonías) | Síndrome HiperIgE |
| | Candidiasis grave prolongada | Afectación de la Inmunidad celular |
| | Neisseria spp | Déficit de componentes finales del complemento |
| | Infección por cadenas vacunales (vacunas vivas) | Sugiere Inmunodeficiencia |

ID: inmunodeficiencia; IDS: Inmunodeficiencia secundaria; IDCS: Inmunodeficiencia Combinada Severa; EGC: Enfermedad Granulomatosa Crónica.

* Las Infecciones recurrentes del tracto urinario es poco probable que se deban a una ID, habitualmente son reflejo de anomalía estructural, obstrucción, reflujo o dismotilidad vesical.

Tabla 6. Correlación entre hallazgos físicos y determinadas ID Primarias

| Hallazgo | IDP |
|--|--|
| Eccema, petequias | Síndrome de Wiskott-Aldrich |
| Telangiectasias (conjuntiva, pabellón auricular) | Ataxia-telangiectasia |
| Fenotipo peculiar (implantación baja pabellones auriculares, úvula bifida), cardiopatía congénita e hipocalcemia | Síndrome de DiGeorge |
| Gingivitis, enfermedad periodontal | Alteraciones de la fagocitosis |
| Eccema desde el nacimiento (palmas, plantas) | Síndrome de Omenn |
| Albinismo, nistagmus, fotofobia | Síndrome Chediak-Higashi |
| Abscesos cutáneos, retraso caída de dentición primaria | Síndrome hiper IgE, defectos de la quimiotaxis (déficit de CD11) |

Tomado de: Documento de consenso sobre el diagnóstico diferencial y el abordaje terapéutico de la fiebre recurrente⁹.

Tabla 7. Signos de alarma de Inmunodeficiencia primaria

| Signos de alarma de inmunodeficiencia primaria |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. $\geq 6-8$ otitis media aguda en un año. 2. ≥ 2 neumonías (confirmadas rx) en un año. 3. ≥ 2 Sinusitis en un año. 4. ≥ 2 Meningitis u otras infecciones graves 5. ≥ 2 Infecciones de tejidos profundos en un año o de localización no habitual. 6. Infecciones recurrentes cutáneas profundas o abscesos viscerales. 7. Necesidad frecuente de usar antibioterapia intravenosa para curar infecciones. 8. Infecciones por microorganismos no habituales u oportunistas. 9. Historia familiar de inmunodeficiencias o infecciones recurrentes. 10. Fenómenos autoinmunes frecuentes. 11. Muguet o candidiasis cutánea en paciente mayor de un año. 12. Rasgos dismórficos asociados a infecciones frecuentes. 13. Infecciones postvacunales tras vacunas de virus vivos. 14. Retraso de más de 4 semanas en la caída del cordón umbilical. 15. IgE > 2.000 UI/L sin otra causa aparente (sobre todo con infecciones cutáneas o respiratorias graves o recurrentes). 16. Fiebre recurrente o persistente. 17. Bronquiectasias sin causa aparente. 18. Microorganismos comunes que producen clínica grave o infecciones recurrentes o complicaciones poco habituales. 19. Retraso del desarrollo y crecimiento. 20. Diarrea persistente en niños < 6 años y sobre todo < 3 años |
| Adaptada y ampliada de Jeffrey Modell Foundation ¹⁴ (www.inf04PI.org) |

Tabla 8. Pruebas complementarias para estudio de Inmunodeficiencia

| NIVEL DE ESTUDIO | Pruebas | Comentarios |
|---|--|---|
| 1º NIVEL | Hemograma completo con recuento celular | Linfopenia* < 1500cel/ml en >5 años y <2500 cel/ml en <5años Anemia Trombocitopenia, volumen plaquetario bajo Eosinofilia |
| | Bioquímica básica | Glucemia, urea, creatinina, albúmina, electrolitos |
| | Cuantificación de Inmunoglobulinas | IgG, IgM, IgA e IgE (niveles normalizados por edad, tabla 8) Deficiencia de Ac cuando : . IgG<200mg/dl . Total Ig: IgG +IgM+IgA < 400mg/dl . Ausencia de IgM o IgA tras el primer año de la vida . IgE >100UI/ml sugiere alergia, eccema o enfermedad crónica de la piel. En Sd. HiperIgE puede ser >2000UI/ml. |
| Pruebas que se precisen para evaluar el cuadro infeccioso | VSG o PCR Cultivos Pruebas de imagen | En algunos defectos de la inmunidad innata, déficit de IL6 pueden presentar infecciones sin fiebre ni elevación de PCR o VSG |
| 2º NIVEL | | |
| Estudios cualitativos | Respuestas vacunales: Títulos de Ac | Valora la funcionalidad del sistema de Ac frente a vacunas administradas previamente. Ag proteicos: tétanos, difteria, neumococo conjugada, HI tipo b Ag polisacáridos: neumococo polisacárida |
| Estudios cuantitativos | Fenotipaje linfocitario | Subpoblaciones linfocitarias: linfocitos totales (CD3), linfocitos T (CD4, CD8), linfocitos B (CD19, CD20) |
| | Subclases IgG | IgG: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 |
| Otros estudios | Serología HIV | Ante sospecha de ID celular |
| | Estudio funcional LT: Test de hipersensibilidad retardada | Test in vivo para funcionalidad células T. Influida por edad (no fiable en < 2 años, y suprimida durante una infección viral o bacteriana). No suele hacerse. |
| | Estudio funcional Fagocitos | Estudiar ante: -Infecciones bacterianas recurrentes o graves (sepsis, meningitis) con recuento sanguíneo y niveles de Ig normales |
| | Estudio de complemento | -Infección recurrente por <i>Neisseria meningitidis</i> Se determina el complemento total CH50. Si este bajo o ausente se determinan los componentes. |
| | Estudios genéticos | |

Tabla 9. Valores de referencias de inmunoglobulinas por edades

| | IgG (mg/dl) | IgA (mg/dl) | IgM (mg/dl) |
|--------------|-------------|-------------|-------------|
| RN (término) | 610-1.500 | 1-4 | 6-30 |
| 3 meses | 170-560 | 5-50 | 30-100 |
| 6 meses | 200-670 | 8-70 | 30-100 |
| 1 año | 330-1.160 | 10-100 | 40-170 |
| 2-6 años | 400-1.100 | 10-160 | 50-180 |
| 7-12 años | 600-1.230 | 30-200 | 50-200 |
| Adultos | 680-1.530 | 66-400 | 36-260 |

Tomada de: Jolliff CR, Lost KM, Stirvinis PC, Grossman PP, Nolte CR, Franco SM, et al. Referente intervals for serum IgG, IgA, IgM, C3 and C4 as determined by rate nephelometry Clinical Chemistry. 1982;28:126-8.

Tabla 10. Estudios de imagen en pacientes con infecciones recurrentes

| Tipo de Exploración | Hallazgo |
|--|---|
| Rx de tórax | <ul style="list-style-type: none"> . Bronquiectasias, signos de neumopatía crónica. . Alteraciones costales y vertebrales: déficit de ADA. . Alteraciones cardíacas y de grandes vasos: anomalía de DiGeorge. . Ausencia de timo: sugiere inmunodeficiencia de células T. |
| Rx de senos paranasales y cavum | Ausencia de tejido adenoideo sugiere inmunodeficiencia. |
| Eco abdominal | Descartar ausencia de bazo en menores de 6 meses. |
| Otros estudios radiográficos orientados según localización de la infección. | |

Tabla 11. Vacunación en IDP

| Grupo | Tipo inmunodeficiencia | Contraindicadas | Específicamente indicadas | Efectividad |
|-------------------|---|---|---------------------------------|---|
| Humoral | Déficit grave de Ac | Triple vírica, varicela, VPO, rotavirus Bacterias vivas | Neumococo, meningococo y gripe | Dudosa con cualquier vacuna. IGIV interfiere con triple vírica y varicela |
| | Enfermedad de Bruton, I. variable común | | | |
| | Déficit parcial de AC | Ninguna | Ninguna | Todas probablemente efectivas, aunque respuesta parcialmente atenuada |
| Celular/combinada | Déficit IgA y subclases de IgG | | | |
| | ID combinada severa, síndrome de Di George completo Defectos parciales (la mayoría de síndrome de Di George, síndrome de Wiscott-Aldrich, ataxia-telangiectasia) | Todas las vacunas vivas Considerar administración de triple vírica | Neumococo y gripe | Dudosa con cualquier vacuna |
| Complemento | Fracciones iniciales (C1-C4), tardías (C5-C9), properdina, factor B | Ninguna | Neumococo, meningococo, y gripe | Todas las vacunas rutinarias son efectivas |
| Fagocito-Sis | Enfermedad granulomatosa crónica, síndrome de hiper IgE, déficit moléculas de adhesión | Vacunas vivas bacterianas | Varicela, neumococo y gripe | Todas las vacunas rutinarias son efectivas |

Vacunas virus vivos: triple vírica, varicela, VPO y rotavirus.
 Vacunas bacterias vivas: BCG, tifoidea Ty21a.
 Modificado de American Academic of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases²⁴.

Tomado del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría para la vacunación en inmunodeprimidos. An Pediatr (Barc). 2012;75(6):413.e1---413.e22.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz Contreras J. El niño con infecciones frecuentes. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2010. Madrid: Exlibris Ediciones; 2010.p-15-22.
2. Stiehm E.Richard, MD. Approach to he child with recurrent infections. Uptodate. www.uptodate.com. [enero 2016, consultado abril 2016] en <http://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-recurrent-infections>
3. Thompson M, Vodicka TA, Blair PS, et al. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. [BMJ. 2013;347:f7027](http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.f7027).
4. Rebecca H. Buckley. Diagnostic & Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases. Immune Deficiency Foundation. 3ª Edición. 2015. Disponible en: <http://primaryimmune.org/wp-content/uploads/2015/03/2015-Diagnostic-and-Clinical-Care-Guidelines-for-PI.pdf>
5. Esparza González SC, Cepeda Nieto AC, Salinas Santander MA. Alteraciones en el sistema inmune en pacientes con Diabetes Mellitus. Revista de Divulgación Científica: Ciencia Cierta. Nº 37. Universidad Autónoma de Coahuilla. Disponible en: http://www.posgradoeinvestigacion.uadec.mx/CienciaCierta/CC37/1.html#.V_4IX5OLRL4.
6. Notarangelo K, Fischer A, Geha RX, Casanova JL, Chapel H, Conley ME et al. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies. Primary immunodeficiencies: 2009 update. J Allergy Clin Immunol.2009;124:1161-78. Disponible en: [http://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(09\)01540-1/pdf](http://www.jacionline.org/article/S0091-6749(09)01540-1/pdf)
7. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A et al. Primary Immunodeficiency Diseases: An Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies

- Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Frontiers in Immunol.* 2014;5:162. Disponible en:
<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2014.00162/full>
8. R-Contreras J. Inmunodeficiencias primarias. Enfoque y tratamiento iniciales. *An Pediatr Contin* 2003;1(3):131-8.
 9. Calvo C, Soler-Palacín. P, Merino.R y cols. Documento de Consenso de la Sociedad de Infectología Pediátrica y la Sociedad de Reumatología Pediátrica sobre el diagnóstico diferencial y el abordaje terapéutico de la fiebre recurrente. *An Pediatr (Barc)* 2011;74(3):194.e1—194.e16.
 10. Hoffman HM, Broderick LJ. The role of the inflammasome in patients with autoinflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Jul;138(1):3-14
 11. Chandy C, Gilsdorf J. Recurrent fever in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:1071-80.
 12. Rivero I, Dapena M, Cubero A y cols. Síndrome PFAPA. Grupo de Patología Infecciosa de AEPap. Publicado 27 de enero 2014. Disponible en <http://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/contenido/documentos>
 13. Rodríguez-Vigil Iturrate, C. Inmunodeficiencias primarias: aproximación diagnóstica. *Form Act Pediatr Aten Prim.* 2014; 7(2):75-80.
 14. Jeffrey Model Foundation Medical Advisory Board. El panel de signos de alarma de Inmunodeficiencia Primaria. Disponible en:
<http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs>
 15. Anbezhil Subbarayan, Gloria Colarusso, Stephen M. Hughes, Andrew R. Gennery, Mary Slatter, Andrew J. Cant and Peter D. Arkwright. Clinical Features That Identify Children With Primary Immunodeficiency Diseases. *Pediatrics* 2011;127;810; originally published online April 11, 2011.DOI: 10.1542/peds.2010-3680
 16. Español T, Hernández M, Gine M.T y cols. Directorio de pruebas diagnósticas de las inmunodeficiencias primarias. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2005;33: 157—61
 17. Ruiz Contreras J, González Granado LI. Pruebas de laboratorio en el diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. *An Pediatr Contin.*2013;11(5):282-90.

18. Bonilla FA. MD, Stiehm E.Richard, MD. Laboratory evaluation of the immune system. UpToDate. www.uptodate.com [enero 2016, consultado abril 2016] en <http://www.uptodate.com/contents/laboratory-evaluation-of-the-immune-system>
19. Jolliff CR, Lost KM, Stirvinis PC, Grossman PP, Nolte CR, Franco SM, et al. Referente intervals for serum IgG, IgA, IgM, C3 and C4 as determined by rate nephelometry Clinical Chemistry. 1982;28:126-8.
20. Mellado Peña M.J, Moreno-Pérez D, Ruiz Contreras J, Hernández-Sampelayo Matos T y Navarro Gómez M.L. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría para la vacunación en inmunodeprimidos. An Pediatr (Barc). 2012;75(6):413.e1---413.e22.
21. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Vacunación en niños inmunodeprimidos. [octubre 2011, consultado abril 2016] Disponible en: <http://vacunasaep.org/profesionales/vacunaciones-en-ninos-inmunodeprimidos>