

Errores innatos de la inmunidad

Inborn errors of immunity

María del Carmen Chávez Alfonso^{1*} <https://orcid.org/0009-0006-2098-4969>

Juan Luis Marcelo Pentón² <https://orcid.org/0009-0000-6429-1757>

Yralys Naranjo Herrera¹ <https://orcid.org/0000-0003-3863-8299>

Valia Concepción Ulloa¹ <https://orcid.org/0000-0002-4647-4688>

Dayana Monteagudo García³ <https://orcid.org/0009-0009-3871-415X>

Ernesto Gabriel Caraballosa Yera¹ <https://orcid.org/0009-0008-7698-5674>

¹ Hospital General Provincial "Camilo Cienfuegos", Sancti Spíritus, Cuba.

² Universidad de Ciencias Médicas, Sancti Spíritus, Cuba

³ Hospital Pediátrico Provincial "José Martí Pérez", Sancti Spíritus, Cuba.

*Autor para la correspondencia: mchavezalfonso@gmail.com

Recibido: 01/07/2024

Aprobado: 14/08/2024

RESUMEN

Introducción: el Registro cubano de inmunodeficiencias primarias fue creado en 2009 y tiene como objetivo fundamental conocer la epidemiología de estas enfermedades en el medio.

Objetivo: describir y actualizar el Registro de pacientes diagnosticados con errores innatos de la inmunidad de la Provincia de Sancti Spíritus para ofrecer una atención integral de estas enfermedades.

Método: se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal de 68 pacientes con diagnóstico de errores innatos de la inmunidad que se encuentran informados en el Registro provincial de Sancti Spíritus hasta el año 2023. El criterio para el diagnóstico fenotípico corresponde al emitido por la Organización Mundial de la Salud y el registro europeo.

Resultados: las deficiencias predominantes de anticuerpos constituyeron el grupo más numeroso (37, 54,4 %) y la deficiencia selectiva de IgA (25, 36,7%), los defectos congénitos de fagocitos

(12, 17,6%), las inmunodeficiencias combinadas (ocho, 11,7 %) y las deficiencias del complemento (cuatro, 5,8%) fueron las más frecuentes; con menor frecuencia se registraron los defectos de la inmunidad innata (tres, 4,4%), las inmunodeficiencias asociadas a características sindrómicas y las enfermedades por disregulación inmunitaria (dos, 2,9%).

Conclusiones: este registro es el informe más reciente de pacientes con errores innatos de la inmunidad en la Provincia de Sancti Spíritus y permitió identificar las manifestaciones clínicas más frecuentes asociadas y promover investigaciones que mejoren el conocimiento sobre el comportamiento de estas enfermedades.

Palabras clave: errores innatos de la inmunidad; inmunodeficiencias primarias; registro

ABSTRACT

Introduction: the cuban registry of primary immunodeficiencies was created in 2009 and its fundamental objective is to know the epidemiology of these diseases in our environment.

Objective: Describe and update the registry of patients with inborn errors of immunity in the province of Sancti Spíritus, to offer comprehensive care for these diseases.

Method: observational, descriptive and cross-sectional study of 68 patients with a diagnosis of inborn errors of immunity that are reported in the provincial registry of Sancti Spíritus until 2023. The criteria for the phenotypic diagnosis correspond to that issued by the World Health Organization. Health and the european registry.

Results: predominant antibody deficiencies constituted the largest group (n=37, 54.4%), selective IgA deficiency was the most frequent (n=25, 36.7%). Following congenital phagocyte defects (n=12, 17.6%), combined immunodeficiencies (n=8, 11.7%) and complement deficiencies (n=4, 5.8%). Defects of innate immunity (n=3, 4.4%). Immunodeficiencies associated with syndromic characteristics, immune dysregulation diseases were recorded less frequently (n=2, 2.9%).

Conclusions: this registry constitutes the most recent report of the patients with inborn errors of immunity in the province of Sancti Spíritus in Cuba. It made it possible to identify the most frequent associated clinical manifestations and promote research that improves knowledge about the behavior of these diseases.

Keywords: inborn errors of immunity; primary immunodeficiencies; record

INTRODUCCIÓN

Los errores innatos de la inmunidad (EII) se han descrito desde 1950 como enfermedades heterogéneas derivadas de anomalías del sistema inmunitario en las que se combinan

infecciones, autoinmunidad, linfoproliferación, procesos granulomatosos y atopia o malignidad causadas por una alteración genética.⁽¹⁾

Desde 1990 son clasificados por el Comité de Expertos para inmunodeficiencias primarias de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (International Union of Immunological Societies, IUIS). En su más reciente publicación han sido clasificados en 10 grupos y se han descrito 485 errores congénitos de la inmunidad.⁽²⁾

Las manifestaciones se han asociado a defectos generalmente monogénicos de la inmunidad producto de mutaciones que resultan en la pérdida de expresión y en la pérdida o el aumento de la función de la proteína codificada. Por este motivo, y para englobar el amplio rango de fenotipos de estos desórdenes, se propuso el actual término de errores innatos de la inmunidad humana en lugar de inmunodeficiencias primarias, como eran nombrados con anterioridad.⁽²⁾

Alrededor de 10 millones de personas en el mundo padecen un error innato de la inmunidad. La prevalencia de estas enfermedades varía de una población a otra, se sugiere una base genética para estos trastornos. Existe un subregistro en la mayoría de los países, se considera que del 70 al 90% de los pacientes permanecen sin diagnóstico. El diagnóstico de certeza es difícil debido al polimorfismo y a la variabilidad clínica de estas enfermedades, unido a que las pruebas de laboratorio necesarias no están disponibles en muchos países por falta de tecnología, además del insuficiente entrenamiento de las diferentes especialidades clínicas para su detección y estudio.⁽³⁾

El diagnóstico temprano y un adecuado tratamiento son la clave de la supervivencia y mejor calidad de vida en los pacientes.

El Registro cubano de errores innatos de la inmunidad fue creado en el año 2009 y tiene como objetivo fundamental conocer la epidemiología de estas enfermedades en el medio. En Cuba se han diagnosticado EII desde el año 1966, pero no habían sido registrados los casos con anterioridad. En septiembre de 2004 se inició un proyecto multicéntrico con participación de las diferentes provincias del país que tuvo como uno de sus objetivos crear el Registro nacional cubano y promover la investigación sobre estas enfermedades mediante una red colaborativa entre las diferentes provincias del país. Este constituye el primer informe e incluyó a todos los pacientes vivos diagnosticados en el tiempo: se informaron 303 casos diagnosticados hasta el año 2017, de los que 39 eran de la Provincia de Sancti Spiritus.⁽³⁾

Actualizar el Registro de pacientes diagnosticados con las enfermedades inmunológicas es una necesidad para ofrecer una atención integral. Esta investigación se realizó con el objetivo de describir los pacientes con errores innatos de la inmunidad de la Provincia de Sancti Spiritus.

MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo de corte transversal hasta diciembre de 2023.

El universo de estudio estuvo constituido por 68 pacientes con diagnóstico de errores innatos de la inmunidad según la Clasificación internacional de la IUIS 2022⁽²⁾ que se encuentran informados en el Registro provincial de EII de la Provincia de Sancti Spiritus hasta el año 2023.

El criterio para el diagnóstico fenotípico corresponde al empleado por la Sociedad Latinoamericana de inmunodeficiencias primarias que incluye los criterios utilizados por la Organización Mundial de la Salud y el Registro europeo.

Se incluyeron los pacientes que reunían los criterios clínicos y de laboratorio de la European Society for Immunodeficiencies, los que fueron estratificados según la clasificación de la IUIS de 2022.

Para la obtención del dato primario se trabajó con el Registro provincial de EII de Sancti Spiritus y se revisaron las historias clínicas de los pacientes.

Los pacientes se agruparon en siete categorías principales acordes con la clasificación actual. Dentro de estas categorías se realizó una subclasificación conforme a las enfermedades clínicas definidas por la IUIS. Cada subregistro requiere completar un conjunto homogéneo de información.

Esta información se ha centralizado en una base de datos con el objetivo de confeccionar el Registro de EII de la Provincia de Sancti Spiritus que incluye a todos los pacientes diagnosticados en el tiempo hasta el año 2023.

Se realizó un análisis retrospectivo de datos; las entradas en las que faltaba información se excluyeron del análisis, el que incluyó el número de diferentes enfermedades representadas, la distribución geográfica de los pacientes, la distribución por edad y sexo, la edad de inicio y el retraso en el diagnóstico. También se registraron los datos sobre las principales comorbilidades y las intervenciones en el tratamiento de los pacientes.

Los procedimientos fueron realizados con apego a las normas éticas, al Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud y a la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Se registraron 68 pacientes, 29 fueron del sexo femenino (42,6%) y 39 del masculino (57,4%); el 45% (31) fue menor de 18 años. La relación entre mujeres y hombres fue de 1:1.3.

Las deficiencias predominantes de anticuerpos constituyeron el grupo más numeroso (37, 54,4%) y la deficiencia selectiva de IgA la de mayor frecuencia en esta serie (25, 36,7%); le siguen los defectos congénitos de fagocitos (12, 17,6%), las inmunodeficiencias combinadas (ocho, 11,7%), las deficiencias del complemento (cuatro, 5,8%), los defectos de la inmunidad innata (tres, 4,4%) y las inmunodeficiencias asociadas a características sindrómicas y las enfermedades por disregulación inmunitaria (dos pacientes cada uno, 2,9%).

De las inmunodeficiencias combinadas (ocho, 11,7%) la mayor frecuencia corresponde con la inmunodeficiencia combinada menos severa (cinco, 7,3%), seguida de la inmunodeficiencia combinada severa (SCID) T-B+ (tres, 4,4%). Dentro de las inmunodeficiencias asociadas a características sindrómicas (dos, 2,9%) se informaron dos pacientes con síndrome de DiGeorge, uno con delección de 22q11 y el otro con síndrome velocardiofacial (uno, 1,4%).

En cuanto a las deficiencias predominantes de anticuerpos la deficiencia selectiva de IgA (25, 36,7%) fue la más frecuente, seguida de la inmunodeficiencia común variable sin defecto genético especificado (siete, 10,2%). Se notificaron además deficiencia aislada de subclases de IgG (tres, 4,4%), agammaglobulinemia ligada al X (uno, 1,4%) y deficiencia de subclase de IgG con deficiencia de IgA (uno, 1,4%).

En cuanto a las enfermedades de disregulación inmunitaria se notificó una paciente con un síndrome poliglandular autoinmune y otra con poliendocrinopatía autoinmune con candidiasis mucocutánea crónica (uno, 1,4%).

Dentro de los defectos congénitos de fagocitos los más frecuentes fueron los defectos de la motilidad (nueve, 13,2%), seguido de la periodontitis localizada juvenil (dos, 2,9%) y la enfermedad granulomatosa crónica (uno, 1,4%).

De los defectos de la inmunidad innata se notificaron dos pacientes con déficit aislado de células NK por deficiencia de CD16 (2,9%). Dentro de las deficiencias del complemento se informaron cuatro pacientes con angioedema hereditario (5,8%). El desglose diagnóstico en los grupos principales de clasificación se indica en la Tabla 1.

Tabla 1. Clasificación por diagnóstico de pacientes con inmunodeficiencias primarias

Grupos de EII (IUIS)	Subgrupos de EII (IUIS)	No (%)
I. Inmunodeficiencias combinadas (ocho, 11,7%)	I/1. Inmunodeficiencia combinada severa(SCID) T-B+	(tres, 4,4%)
	I/3. Inmunodeficiencia combinada generalmente menos severa que SCID	(cinco, 7,3%)
II. Inmunodeficiencia asociada a características sindrómicas (dos, 2,9%)	II/3. Síndrome de DiGeorge/síndrome de delección 22q11	(uno, 1,4%)
	II/3. Síndrome de DiGeorge/síndrome velocardiofacial	(uno, 1,4%)
III. Deficiencias predominantes de anticuerpos (37, 54,4%)	III/1. Agammaglobulinemia ligada al X (XLA)	(uno, 1,4%)
	III/2. Inmunodeficiencia común variable sin defecto genético especificado (CVID)	(siete, 10,2%)

	III/4. Deficiencia selectiva de IgA	(25, 36,7%)
	III/4. Deficiencia aislada de subclases de IgG	(tres, 4,4%)
	III/4. Deficiencia de subclase de IgG con deficiencia de IgA	(uno, 1,4%)
IV. Enfermedades de disregulación inmunitaria (dos, 3,3%)	IV/3. Síndrome poliglandular autoinmune	(uno, 1,4%)
	IV/4. APECED, poliendocrinopatía autoimmune con candidiasis mucocutánea crónica	(uno, 1,4%)
V. Defectos congénitos de fagocitos (12, 17,6%)	V/2. Defectos de la motilidad	(nueve, 13,2%)
	V/2. Periodontitis localizada juvenil	(dos, 2,9%)
	V/3. Enfermedad granulomatosa crónica	(uno, 1,4%)
VI. Defectos de la inmunidad innata (tres, 4,4%)	VI/3. Deficiencia de CD16	(tres, 4,4%)
VIII. Deficiencias del complemento (cuatro, 5,8%)	VIII. Angioedema hereditario	(cuatro, 5,8%)

Fuente: Historias clínicas

SCID: inmunodeficiencia combinada severa, XLA: agammaglobulinemia ligada al X, CVID: inmunodeficiencia común variable, APECED: poliendocrinopatía autoimmune con candidiasis mucocutánea crónica

Los procesos infecciosos constituyeron la manifestación clínica inicial más común (64%), con predominio de la neumonía (24, 35,2%), seguidos de las infecciones respiratorias altas y bajas no complicadas a repetición y la meningitis (tres, 4,4%). La coexistencia de enfermedad autoinmune se observó en el 18,6% de los pacientes, entre los que predominaron la enfermedad de Crohn, la esclerodermia y la enfermedad celiaca (dos pacientes en cada una, 2,9%) y la anemia hemolítica autoinmune, el lupus eritematoso sistémico, la miastenia grave y la artritis idiopática juvenil (un paciente en cada una, 1,4%).

El promedio del número de hospitalizaciones previas al diagnóstico fue de $2,8 \pm 4,35$ y seis pacientes ingresaron en terapia intensiva (8,8%) en algún momento antes del diagnóstico.

Entre las comorbilidades que los pacientes presentaron con más frecuencia estuvieron el asma y las manifestaciones de atopia (33,89%), la bronquiectasia (6,8%) y la cardiopatía (3,4%); otras comorbilidades comunes fueron el retraso del desarrollo, la malnutrición crónica y la diabetes mellitus.

Se confirmó el diagnóstico molecular en un paciente con síndrome DiGeorge con delección en 22q11. En estudios familiares se encontraron cinco familias afectadas con más de un miembro de la familia con errores innatos de la inmunidad humana y se diagnosticaron tres nuevos casos que se comportaban de manera asintomática.

Se registraron un total de 11 pacientes (16,2%) a los que se les administraba terapia de reemplazo de inmunoglobulina: siete (10,2%) que lo hacían por vía intravenosa y cuatro (5,8%) por vía subcutánea. Solo los pacientes con inmunoglobulina subcutánea reciben el tratamiento en su hogar; la inmunoglobulina intravenosa se administra en una unidad ambulatoria.

DISCUSIÓN

La distribución por edad y sexo de los pacientes demuestra cambios demográficos en diferentes rangos de edad. De acuerdo a los informes internacionales, en los pacientes detectados con diagnóstico probable de inmunodeficiencias es más frecuente el sexo masculino.^(4,5,6)

La clasificación de los diagnósticos en los subgrupos más comunes coincide con la información derivada de otros registros nacionales, en los que las deficiencias predominantes de anticuerpos son los identificados con mayor frecuencia;^(2,7,8) conforme a esos resultados tuvieron una frecuencia de 54,4% del registro de esta serie, por lo que será importante pensar en estas enfermedades ante la presencia de infecciones bacterianas recurrentes debidas, especialmente, a microorganismos encapsulados.

Coincide con otros estudios que el diagnóstico más frecuente en esta población fue el de la deficiencia selectiva de IgA. Un estudio multicéntrico sobre IDP incluyó 1 435 pacientes, de los que 1 348 eran menores de 18 años; la enfermedad más prevalente fue la deficiencia de anticuerpos, de la que el subtipo más común fue la hipogammaglobulinemia de la infancia, seguida de deficiencia de IgA y, posteriormente, de la deficiencia de subclases de IgG e inmunodeficiencia común variable. La ventaja de las grandes poblaciones o los registros multicéntricos es la capacidad para el diagnóstico porque los trastornos asociados a síntomas mínimos pueden no necesitar derivación a atención secundaria, con lo que se genera subdiagnóstico.^(1,9)

Respecto a la presentación inicial más común esta serie coincide con otros estudios realizados que registran los procesos infecciosos (46%), con la neumonía como la manifestación más frecuente (30%), seguida de meningitis y las bronquiectasias, que constituyeron la complicación más común (21%).⁽¹⁾ En un Hospital pediátrico en Colombia el 72% de los pacientes con inmunodeficiencias presentó neumonía, el 18% neumonía complicada con derrame pleural, el 20% síndrome broncoobstructivo, el 10% bronquiectasias y el seis por ciento atelectasias.⁽¹⁰⁾

La coexistencia de enfermedad autoinmune de esta serie fue superior a lo notificado en otras literaturas. En un estudio realizado en México se observó en el 13% de los pacientes, entre los que predominaron la trombocitopenia inmune (6,6%), la enteropatía autoinmune (5%) y artritis idiopática juvenil (1,6%).⁽¹⁾ Existen pruebas de que los pacientes con errores innatos de la inmunidad tienen una mayor incidencia de enfermedad autoinmune.⁽¹¹⁾ Se ha sugerido que existen varios mecanismos superpuestos que conducen a la asociación de respuestas autoinmunes y al déficit de la inmunidad, incluida una mayor exposición a antígenos, herencias de disfunción inmune y predisposición genética,⁽¹²⁾ por lo que descubrir el defecto genético en este grupo puede ayudar a lograr una estrategia terapéutica correcta para el manejo de estos pacientes.

El diagnóstico temprano disminuye los costos de tratamiento y resulta en aumento en la calidad de vida de los pacientes. Los registros ayudan a incrementar el conocimiento sobre estas enfermedades, sobre su epidemiología, su historia natural y el acceso de la población a los servicios de salud.⁽¹³⁾

CONCLUSIONES

Este registro constituye el informe más reciente de pacientes con errores innatos de la inmunidad en la Provincia de Sancti Spiritus, Cuba y permitió identificar las manifestaciones clínicas más frecuentes asociadas y promover investigaciones que mejoren el conocimiento sobre el comportamiento de estas enfermedades. El diagnóstico y el tratamiento tempranos garantizan el menor desarrollo de complicaciones que disminuyen la calidad de vida de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García-Torres DA, Macías-Robles AP, Pérez-Jiménez L, Rodríguez-Saldaña MB, Albores-Chávez YF, Tlacuilo-Parra A, et al. Características clínicas de las inmunodeficiencias primarias en niños de un hospital de tercer nivel. Rev Alerg Mex [Internet]. 2020 [citado 20/11/2023]; 67(3): [aprox. 3p.] Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-91902020000300202 <https://doi.org/10.29262/ram.v67i3.721>
2. Tangye SG, Al Herz W, Bousfiha A, Cunningham Rundles C, Franco JL, Steven M, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol [Internet]. 2022 [citado 20/11/2023]; 42(7): [aprox. 21p.] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35748970/> <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-33>
3. Macías-Abraham C, Marsán V, Sánchez M, Ustariz C, Alfonso M, Adams Y, et al. Registro cubano de inmunodeficiencias primarias. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2017 [citado

20/11/2023]; 36 (Supl): aprox. 4p.]. Disponible en:

<https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/791/751>

4.Shillitoe B, Bangs C, Guzman D, Gennery AR, Slatter M, Longhurst HJ, et al. The United Kingdom Primary Immune Deficiency (UKPID) registry 2012 to 2017. Clin Exp Immunol [Internet]. 2018 [citado 20/11/2023]; 192(3): [aprox. 4p.]. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29878323/> <https://doi.org/10.1111/cei.13125>

5.Abolhassani H, Havoshzadeh Z, Mahdavian SA, Momen T, Sherkat R, Sadeghi-shabestari M, et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. Expert Rev Clin Immunol [Internet]. 2020 [citado 26/04/2022]; 16(7): [aprox. 3p.]. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32720819/> <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.180142211>

6.Abd Hamid IJ, Azman NA, Gennery AR, Mangantig E, Hashim IF, Zainudeen ZT. Systematic Review of Primary Immunodeficiency Diseases in Malaysia: 1979 – 2020. Front Immunol [Internet]. 2020 [citado 26/04/2022]; 11: [aprox. 2p.]. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32983118/> <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01923>

7.Domínguez O, Giner MT, Alsina L, Martín MA, Lozano J, Plaza AM. Clinical phenotypes associated with selective IgA deficiency: a review of 330 cases and a proposed follow-up protocol. An Pediatr (Barc) [Internet]. 2012 [citado 26/04/2022]; 76(5): [aprox. 7p.]. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22240193/> <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.11.006>

8.Martín-Nalda A, Soler-Palacín P, Español Borén T, Caragol Urgelles I, Díaz de Heredia Rubio C, Figueras Nadal C. Spectrum of primary immunodeficiencies in a tertiary hospital over a period of 10 years. An Pediatr (Barc) [Internet]. 2011 [citado 26/04/2022]; 74(2): [aprox. 6p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21168377/> <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.09.019>

9.Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. The prevalences and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey--two centers study. J Clin Immunol [Internet]. 2013 [citado 26/04/2022]; 33(1): [aprox. 9p.]. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22983506/> <https://doi.org/10.1007/s10875-012-9763-3>

10.Pedraza A, Vargas-Rumilla MI, Ramírez-Roa JL. Registro de inmunodeficiencias primarias en niños en un hospital de cuarto nivel. Bogotá, 2010-2016. Rev Alerg Mex [Internet]. 2018 [citado 26/04/2022]; 65(4): [aprox. 7p.]. Disponible en:

https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2448-91902018000400341&script=sci_abstract

<https://doi.org/10.29262/ram.v65i4.338>

11.Valizadeh A, Yazdani R, Azizi G. A comparison of clinical and immunologic phenotypes in familial and sporadic forms of common variable immunodeficiency. Scand J Immunol [Internet]. 2017 [citado 26/04/2022]; 86(4): [aprox. 5p.]. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28805315/> <https://doi.org/10.1111/sji.12593>

12. Azizi G, Abolhassani H, Asgardoost MH, Alinia T, Yazdani R, Mohammadi J, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2017 [citado 26/04/2022]; 13(2): [aprox. 5p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27636680/> <https://doi.org/10.1080/17446666X.2016.1224664>
13. Odabasi-Seeborg F, Seay R, Boyle M, Scalchunes C, Orange JS. Perceived health in patients with primary immune deficiency. *J Clin Immunol* [Internet]. 2015 [citado 26/04/2022]; 35(7): [aprox. 4p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26453585/> <https://doi.org/10.1007/s10875-015-0196-7>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés en esta investigación.

Contribución de autoría

MCCHA: Conceptualización

MCCHA, YNH: Curación de datos

MCCHA, YNH, JLMP, VCU, DMG, EGCY: Análisis formal, investigación, metodología

MCCHA, YNH: Redacción – borrador original

MCCHA: Redacción – revisión y edición