

## Guías de manejo: medidas generales de prevención de infecciones y quimioprofilaxis en las inmunodeficiencias primarias

*General management for infections prevention and antimicrobial prophylaxis in primary immunodeficiencies*

*Grupo de Trabajo de Inmunología Pediátrica<sup>a</sup>*

### INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) constituyen un grupo de enfermedades producidas por una o más anomalías del sistema inmunitario. Estas alteraciones pueden ocurrir en los linfocitos T, los linfocitos B, los fagocitos, las proteínas del sistema complemento o en otros componentes de la respuesta inmunitaria innata. En nuestro país, el 90% de estos pacientes se presenta en edad pediátrica. La incidencia global es 1:10 000 nacidos vivos, pero trabajos recientes informan una incidencia más alta, de 1:1200.

La quimioprofilaxis es útil y eficaz, pues modifica el pronóstico y la evolución en algunos pacientes; debe

adecuarse al tipo de inmunodeficiencia, germen más probable y tolerancia del individuo.

La bibliografía sobre este tema es escasa, no existen estudios clínicos controlados que avalen recomendaciones y el compromiso inmunológico de las diferentes IDP es heterogéneo.

En esta guía enumeramos las medidas de prevención consensuadas dentro del Grupo de Trabajo Inmunología Pediátrica de la SAP.

### MEDIDAS PREVENTIVAS GENERALES

- Manos: uñas cortas y limpias, lavado frecuente.
- Higiene dental con cepillo blando y control odontológico.

---

a. **Coordinadoras:** *Dras. Andrea Gómez Raccio y Diana Liberatore.*

#### **Participantes:**

Medidas de prevención en Inmunodeficiencias Primarias Humorales y en Deficiencias del Sistema Complemento. Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", Buenos Aires: *Dra. Liliana Bezrodnik, Dra. Daniela Di Giovanni, Dra. Andrea Gómez Raccio, Dr. Rubén Paz, Dra. Lorena Regairaz, Dra. Gabriela Belardinelli*

Medidas de prevención en Inmunodeficiencias Primarias Celulares (Inmunodeficiencia Combinada Grave y Combinadas).

Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires: *Dra. Natalia Basile, Dr. Matías Oleastro, Dra. Alicia Ornani, Dr. Sergio Rosenzweig, Dra. Bárbara Ruprecht, Dra. Marta Zelazko.*

Medidas de prevención en Enfermedades con Disregulación Inmunitaria: Hospital de Niños "Pedro Elizalde", Buenos Aires: *Dr. Claudio Cantisano, Dr. Héctor Díaz, Dr. Carlos Riganti.*

Medidas de prevención en Síndrome Linfoproliferativo ligado al X, Linfocitosis hemofagocítica familiar y Defectos de la vía IFN $\gamma$ /IL12/IL23. Hospital de Niños "Sor María Ludovica", La Plata: *Dr. Néstor Pérez.*

Medidas de prevención en Enfermedad Granulomatosa Crónica. Hospital de Niños "Víctor J. Vilela", Rosario: *Dr. Miguel F. Galicchio.*

Medidas de prevención en Síndrome de Hiper IgE. Hospital Italiano, Buenos Aires: *Dra. Diana Liberatore.*

#### *Correspondencia:*

Dra. Diana Liberatore  
diana.liberatore@  
hospitalitaliano.org.ar

*Conflicto de intereses:*  
ninguno que declarar.

Recibido: 06-04-2011  
Aceptado: 15-04-2011

- Ambiente: evitar aerosolización de partículas, humedad y humo de cigarrillo.
- Juguetes lavables, porosos.
- Evitar contacto directo con tierra, plantas, flores secas.
- Mascotas: control veterinario estricto y alimentación con preparados comerciales o cocidos.
- Evitar áreas en construcción.
- Evitar contacto con personas enfermas.
- Convivientes: deben estar correctamente inmunizados (ver Consenso de Vacunas).

## CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

### 1. Inmunodeficiencias primarias humorales

Afectan principalmente al linfocito B y comprometen la respuesta adecuada de anticuerpos. Se manifiestan comúnmente con infecciones bacterianas recurrentes de variada gravedad.

#### *Recomendaciones generales*

Pacientes con daño permanente de órgano noble (bronquiectasias, enfermedad pulmonar crónica, sinusitis crónica): profilaxis antibiótica en una dosis diaria: trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) 4-5 mg/k/d o amoxicilina 25-40 mg/k/d.

Algunas inmunodeficiencias humorales pueden presentar compromiso de la respuesta inmunitaria celular (Tabla 1); por el riesgo de infección de *Pneumocystis jirovecii*, se indica quimioprofilaxis para inmunodeficiencia celular.

#### *Inmunodeficiencia común variable*

Característica: disminución marcada de IgG con descenso de IgA o IgM (o de ambas) y defectos en la formación de anticuerpos específicos. Los linfocitos B están presentes en la mayoría de estos pacientes. Se manifiesta con infecciones bacterianas recurrentes, generalmente a partir de los 2 años de edad, o recién en la vida adulta.

Tabla 1. Criterio de compromiso celular para indicación de quimioprofilaxis

- Respuesta proliferativa a fitohemaglutinina (PHA): < 45 000 cuentas por minuto\*
- Recuento de linfocitos TCD4<sup>+</sup> de acuerdo a la edad:
  - < 1 año: < 1500/mm<sup>3</sup>
  - 1-5 años: < 500/mm<sup>3</sup>
  - 6-12 años: < 200/mm<sup>3</sup>

\*Valor de referencia del H.N. de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

Puede haber compromiso de la inmunidad celular (ver recomendaciones para inmunodeficiencias celulares).

Tratamiento: sustitutivo con gammaglobulina endovenosa (GGEV).

#### *Agammaglobulinemia*

Característica: ausencia de linfocitos B en sangre periférica, concentraciones séricas de los tres isotipos de inmunoglobulinas < -2 DE, falta de respuesta de anticuerpos e inmunidad celular conservada. Se manifiesta con infecciones bacterianas recurrentes y susceptibilidad a enterovirus. Las primeras infecciones aparecen luego de los 6 meses de vida.

Tratamiento: indicación absoluta de GGEV sustitutiva.

#### *Síndrome de Hiper IgM*

Grupo de inmunodeficiencias con concentraciones normales o elevadas de IgM y bajos niveles séricos de IgG, IgA e IgE. Las formas que presentan compromiso celular serán consideradas dentro de las inmunodeficiencias celulares y combinadas.

Tratamiento: indicación absoluta de GGEV sustitutiva.

#### *Déficit de anticuerpos con inmunoglobulinas normales o elevadas*

Característica: concentraciones séricas de inmunoglobulinas normales o elevadas, respuesta inadecuada de anticuerpos contra antígenos proteicos y polisacáridos, sin alteración de la inmunidad celular.

Tratamiento: GGEV sustitutiva.

#### *Deficiencia selectiva de anticuerpos (falta de respuesta a antígenos polisacáridos)*

Característica: concentraciones séricas de inmunoglobulinas normales o elevadas, respuesta inadecuada frente a antígenos polisacáridos, sin compromiso de la inmunidad celular.

Tratamiento: depende de la recurrencia de infecciones respiratorias; puede utilizarse profilaxis, generalmente TMP-SMX o amoxicilina, y/o GGEV sustitutiva.

#### *Deficiencia selectiva de IgA*

Característica: pacientes mayores de 4 años con IgA sérica < 7 mg/dl, valores normales de IgG e IgM y respuesta funcional de anticuerpos normal. La mayoría de los pacientes son asintomáticos. No requiere tratamiento específico. No tiene

indicación de quimioprofilaxis. Merece una consideración especial la infusión de hemoderivados, ya que algunos pacientes presentan anticuerpos anti-IgA y tienen reacciones adversas ante dichas infusiones.

## 2. Deficiencias del sistema complemento

Se han descrito deficiencias genéticas en todos los componentes del sistema complemento. En general, presentan una predisposición a la autoinmunidad o a las infecciones bacterianas, predominantemente por gérmenes capsulados. En estos casos se indica profilaxis con amoxicilina 20 mg/kg/día o azitromicina 10 mg/kg, una vez a la semana, de por vida. Deben recibir vacunas especiales (ver *Consenso de Vacunas*).

Merece un comentario especial el edema angioneurótico familiar por déficit del inhibidor de C1 esterasa. Esta enfermedad se caracteriza por episodios de edema, a veces acompañado de intenso dolor abdominal, náuseas, y vómitos por edema de la pared intestinal. Los fármacos actualmente empleados como prevención de estos episodios a largo plazo, son los andrógenos atenuados: danazol, estanozolol y oxandrolona. El tratamiento preventivo a corto plazo es necesario en quienes no requieren tratamiento continuo pero deben someterse a procedimientos dentales o cirugías. En estos casos, actualmente se indican andrógenos en forma diaria una semana antes de la cirugía y otra después de ella. Para procedimientos de emergencia se puede transfundir plasma fresco o el concentrado de C1 Inhibidor, 20U/kg/peso. [www.angioedemahereditario.com](http://www.angioedemahereditario.com)

## 3. Inmunodeficiencias primarias celulares y combinadas

Grupo de enfermedades con alteración cuantitativa o cualitativa de la inmunidad celular aislada, o combinada con otras alteraciones del sistema inmunitario.

### *Recomendaciones generales*

El compromiso celular se evalúa, primordialmente, por el número de linfocitos T CD4<sup>+</sup> con respecto a la edad o a la respuesta proliferativa con fitohemaglutinina (PHA) (Tabla 1). De acuerdo al compromiso celular de cada paciente, como prevención de la infección por *Pneumocystis jirovecii*, se indica TMS-SMX 4-5 mg/kg/día o TMP 150 mg/m<sup>2</sup>/d-SMX 750 mg/m<sup>2</sup>/d trisemanal (lu-mi-vi) o en días alternos en 1-2 tomas/día. Si hubiera efectos adversos, las alternativas son: dapsona: 1 mg/kg/día (máximo 100 mg) VO, en

una dosis, en pacientes > 1 mes de edad; o pentamidina: 300 mg en aerosol, única dosis, mensual (en > 5 años). Si existiera intolerancia, se sugiere pentamidina: 4 mg/kg/dosis, endovenosa, cada 2-4 semanas.

Los hemoderivados deben ser irradiados por el riesgo de reacción de injerto contra huésped y filtrados, para evitar la transmisión de CMV.

Están absolutamente contraindicadas las vacunas a gérmenes vivos en estos pacientes y las vacunas antivariola y antipoliomielitis oral para los convivientes (Ver *Consenso de Vacunas*).

El agua para consumo e higiene debe ser hervida o embotellada. Los alimentos deben ser cocidos, pasteurizados o envasados y están contraindicados los vegetales crudos. Evitar el contacto con animales.

### *Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG)*

Conjunto de síndromes de transmisión genética que se presentan en los primeros meses de vida; de no ser tratados llevan a la muerte temprana del paciente. El trasplante de precursores hematopoyéticos y la terapia génica son las opciones terapéuticas curativas.

Si bien no hay consenso en la bibliografía, recomendamos a los pacientes vacunados con BCG, quimioprofilaxis tuberculostática con 4-5 drogas, 2 de ellas por vía parenteral. Las dosis recomendadas son: isoniazida 10 mg/kg/día; rifampicina 10-20 mg/kg/día; aminoglucósido y macrólido con quinolona o sin ella. La BCG es obligatoria en la Argentina y se indica en los primeros días de vida; como esto no ocurre en otros países, no existen publicaciones internacionales; esta recomendación surge exclusivamente de la experiencia local. En fecha reciente se formó un grupo en la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias sobre este tema y es posible que en el futuro existan datos sobre la experiencia internacional y recomendaciones basadas en la evidencia (*European Society for Immunodeficiencies*: <http://www.EPID.org>).

Dado el grave compromiso de la inmunidad humoral y celular se indica tratamiento profiláctico para bacterias, virus y hongos.

La profilaxis para bacterias está cubierta con el esquema tuberculostático. Si el paciente no la recibe se debe indicar TMP-SMX 5 mg/kg/día, en una dosis, diariamente. El riesgo de infección por *Pneumocystis jirovecii*, se previene con la administración de TMP-SMX como quimioprofilaxis antibacteriana.

La profilaxis para *Candida* se realiza con fluco-

nazol 5 mg/kg/día, en una dosis, todos los días y para el virus sincicial respiratorio se indica palivizumab 15 mg/kg IM mensual, estacional.

La profilaxis para la primoinfección por el virus herpes simple/varicela zoster está cubierta con la GGEV. Para la prevención de la reactivación/recurrencia se indica acyclovir 15 mg/kg/día EV o 30 mg/kg/día, en 3 tomas, diariamente.

Si hubiera indicación de hemoderivados, estos deben irradiarse, para evitar la reacción de injerto contra huésped y filtrados, o provenir de donante seronegativo para evitar la infección por CMV. Para la prevención en la infección asintomática se sugiere estricto control de la antigenemia y ganciclovir en dosis de mantenimiento de 5 mg/kg/d, en una dosis diaria. Si el lactante no ha tenido contacto con el CMV (evaluado por técnicas de detección directas) y la madre tiene serología positiva para CMV, debe suspenderse la lactancia materna.

Para evitar la infección por virus Epstein-Barr transfundir con hemoderivados filtrados o provenientes de donante seronegativo.

Evitar el contacto con animales. Utilizar agua para consumo e higiene hervida o embotellada. Los alimentos deben ser cocidos, pasteurizados o envasados y se contraindican los vegetales crudos. Se indica aislamiento previamente al trasplante de precursores hematopoyéticos.

#### *Síndrome de hiper IgM con compromiso celular*

Característica: concentraciones de IgM elevadas o normales, niveles séricos bajos de IgG, IgA e IgE, y compromiso celular.

Tratamiento: indicación absoluta de GGEV sustitutiva permanente y quimioprofilaxis para *Pneumocystis jirovecci* (ver Recomendaciones generales). Por el riesgo de enfermedad hepática por *Cryptosporidium*, recordar que los animales pueden ser portadores y que este germen se transmite por el agua. Se sugiere estricto control veterinario de las mascotas y evitar el contacto con animales de granja, especialmente cabras y corderos. El agua para consumo e higiene debe ser hervida o embotellada. Se desaconseja el uso de piletas de natación, areneros y baños en arroyos, para evitar contacto con excretas humanas o de animales. Se contraindican los vegetales crudos; los alimentos deben ser cocidos, pasteurizados o envasados. Algunos autores sugieren el uso de azitromicina profiláctica.

#### *Ataxia telangiectasia*

Trastorno autosómico recesivo incluido dentro de los síndromes de ruptura cromosómica con inestabilidad del genoma. Se caracteriza por neurodegeneración, anomalías cutáneas, alta incidencia de patología oncológica e inmunodeficiencia progresiva. En caso de compromiso celular se debe indicar quimioprofilaxis para *Pneumocystis jirovecci*. En los pacientes con bronquiectasias o enfermedad pulmonar crónica se indica profilaxis con TMP-SMX 4-5 mg/kg/d o amoxicilina 25-40 mg/kg/d en una dosis diariamente. Según compromiso humoral se debe indicar GGEV sustitutiva.

Dada la radiosensibilidad que presentan estos pacientes se recomienda limitar la exposición a rayos X y al sol, y enfatizar la protección con pantalla solar.

#### *Síndrome de Di George*

Abarca un grupo heterogéneo de pacientes con grados variables de dismorfismo facial, cardiopatía congénita, anomalías velopalatinas y de las glándulas paratiroides, con inmunodeficiencia o sin ella. La mayoría presenta una delección heterocigota en el cromosoma 22q11.2.

De asociarse el compromiso inmunológico, éste es predominantemente celular, en muchos casos leve y transitorio. En casos más graves, la inmunodeficiencia es combinada y debe indicarse la profilaxis antibiótica propuesta para inmunodeficiencia combinada grave.

#### *Síndrome de Wiskott-Aldrich*

Enfermedad de herencia recesiva ligada al cromosoma X, caracterizada por eczema, plaquetopenia con microplaquetas, infecciones recurrentes y riesgo aumentado de autoinmunidad y neoplasias linforreticulares. Los agentes patógenos pueden ser bacterianos o virales, con una particular susceptibilidad a infecciones por virus del grupo herpes. El compromiso inmunológico celular y humoral es progresivo. Los pacientes reciben GGEV sustitutiva como profilaxis para la infección por virus herpes simple y varicela-zoster. En el caso de posexposición a virus varicela se considera protegido hasta tres semanas después de la infusión.

En caso de compromiso celular se indica quimioprofilaxis para *Pneumocystis jirovecci*. En los pacientes con bronquiectasias o enfermedad pulmonar crónica se indica profilaxis con TMP-SMX 4-5 mg/kg/d o amoxicilina 25-40 mg/kg/d, en una dosis, diariamente.

El tratamiento curativo es el trasplante de precursores hematopoyéticos.

#### *Hipoplasia cartílagos pelo no IDCS*

Inmunodeficiencia autosómica recesiva predominantemente celular asociada a condrodisplasia metafisiaria. El pelo, las cejas y las pestañas pueden ser escasos, finos, blancos o amarillentos. De acuerdo al compromiso celular se indica quimioprofilaxis para *Pneumocystis jirovecii*. Ante infecciones piógenas recurrentes o enfermedad crónica respiratoria, se sugiere profilaxis con TMP-SMX 4-5 mg/kg/d o amoxicilina 25-40 mg/kg/d, en una dosis, diariamente. Según compromiso humoral se debe indicar GGEV sustitutiva.

En el caso de posexposición a virus varicela, se indica acyclovir 40-80 mg/kg/día, a partir del séptimo día de contacto, si no recibe GGEV. Si recibe GGEV, se considera protegido hasta 3 semanas de la infusión.

#### **4. Enfermedades con disregulación inmunitaria**

##### *Síndrome de Chediak-Higashi*

Característica: hipopigmentación de piel y pelo, albinismo parcial oculocutáneo, fotofobia, agudeza visual disminuida, nistagmus, diátesis hemorrágica, infecciones piógenas recurrentes, compromiso neurológico. Durante la evolución y generalmente asociada a alguna infección, el 85% de los pacientes suele presentar un síndrome hemofagocítico, de alta mortalidad, conocido como "fase acelerada". La fase acelerada requiere tratamiento inmunosupresor energético que incluye profilaxis con TMS-SMX y GGEV sustitutiva.

Evitar el uso de ácido acetilsalicílico, ibuprofeno u otros antiagregantes plaquetarios.

##### *Síndrome de Griscelli*

Esta entidad puede ser:

- de Tipo 1 (SG1): se caracteriza por hipopigmentación y grave compromiso neurológico, sin alteraciones inmunológicas;
- de Tipo 2 (SG2): se caracteriza por hipopigmentación, sin evidencias de alteraciones neurológicas (salvo las relacionadas con el desarrollo de una "fase acelerada") e importante compromiso inmunológico. Evoluciona con infecciones recurrentes virales o bacterianas; puede desarrollar, al igual que en el síndrome de Chediak-Higashi, un síndrome hemofagocítico.

Dado que el síndrome hemofagocítico puede aparecer tras estímulos diversos (infecciones, va-

cunas) se recomienda la administración de GGEV mensual, para prevención de infecciones y suspender las inmunizaciones a gérmenes vivos, de por sí contraindicadas por ser candidatos a trasplante de precursores hematopoyéticos. La fase acelerada requiere tratamiento inmunosupresor energético, que incluye profilaxis con TMS-SMX y GGEV sustitutiva.

##### *Síndrome linfoproliferativo ligado al X (XLP)*

Característica: particular susceptibilidad a la infección por el virus Epstein-Barr y eventualmente a otros virus, que genera una proliferación descontrolada de linfocitos T citotóxicos. Se presenta con uno o más de los siguientes cuadros clínicos: mononucleosis infecciosa fulminante, hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, síndrome hemofagocítico, aplasia medular, o linfoma de células B no Hodgkin. El pronóstico es malo, con elevada mortalidad (70-80%).

Tratamiento: existen medidas de sostén, pero el único tratamiento curativo es el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Cuando el diagnóstico se realiza por los antecedentes familiares, en un paciente totalmente asintomático, con serología negativa para el virus de Epstein Barr, se indica GGEV mensual hasta el trasplante de precursores hematopoyéticos.

##### *Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar*

Es totalmente asintomática hasta su presentación clínica. Se sospecha por los antecedentes familiares; en ese caso, el estudio molecular es muy importante para confirmar el diagnóstico. Se caracteriza por una fase acelerada vinculada a activación linfohistiocitaria y deficiencia en la citotoxicidad o del control de la activación linfocitaria. Ha sido vinculada a infecciones y se ha planteado un riesgo teórico con la administración de vacunas a gérmenes vivos.

El tratamiento es el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

La activación linfohistiocitaria exige un tratamiento inmunosupresor energético al que debe asociarse profilaxis con GGEV, TMP-SMX diario y un antimicótico oral.

#### **5. Defectos en la vía interferon gamma-interleuquina 12- interleuquina 23 (IFN $\gamma$ /IL-12/IL23)**

Grupo de defectos en diferentes niveles de la vía de señalización del IFN $\gamma$ /IL-12/IL23, que se manifiestan con infecciones por gérmenes in-

tracelulares, particularmente micobacterias y *Salmonella*. Según el tipo de defecto, también se presentan infecciones virales y fúngicas. Se han descrito varias mutaciones con diferente expresión clínica. En las formas recesivas de defecto del receptor de IFN  $\gamma$ , la infección es diseminada y difícil de erradicar; el tratamiento es muy prolongado y con múltiples fármacos. En cambio, en las formas dominantes de defecto del receptor de IFN $\gamma$ , el tratamiento es exitoso y debe ser seguido de quimioprofilaxis con azitromicina. De acuerdo al defecto molecular se indica IFN $\gamma$  subcutáneo.

Las verduras deben estar bien lavadas. Se debe evitar el huevo crudo y el contacto con tortugas, por ser reservorios de *Salmonella*.

## 6. Enfermedad granulomatosa crónica (EGC)

Trastorno hereditario de la actividad bactericida y fungicida de los fagocitos. Estos son incapaces de generar radicales oxígeno con actividad microbicida por disfunción del complejo enzimático NADPH oxidasa, lo que predispone a graves infecciones recurrentes. Generalmente, la herencia está ligada al cromosoma X. Se presenta desde el primer año de vida con infecciones recurrentes o graves que comprometen especialmente la piel, ganglios linfáticos, pulmones, hígado y tracto gastrointestinal, y pueden llevar a la muerte tempranamente.

Se indica profilaxis antibacteriana con TMP-SMX, 5 mg/kg/día y antimicótica con itraconazol:  $\geq 13$  años o  $\geq 50$  kg: 200 mg/día;  $< 13$  años o  $< 50$  kg: 100 mg/día.

Se indica IFN  $\gamma$  en una dosis de 50 mcg/m<sup>2</sup> en pacientes con superficie corporal  $> 0,5$  m<sup>2</sup> y de 1,5 mcg/kg/dosis con superficie corporal  $\leq 0,5$  m<sup>2</sup>, vía SC, 3 veces/semana.

## 7. Síndrome de hiper IgE (Síndrome de Job)

Característica: infecciones piógenas recurrentes (particularmente estafilocócicas), eczema, dismorfismo facial, alteraciones esqueléticas y dentales, y formación de neumatoceles persistentes luego de una neumonía estafilocócica.

Los hallazgos inmunológicos son variables, la IgE suele estar muy elevada y la IgG, IgA e IgM elevadas o normales. Además presentan alteración de la inmunidad celular.

Se indica profilaxis para *Staphylococcus* con TMP-SMX, 5 mg/kg/día.

Si existe infección candidiásica recurrente se indica profilaxis antimicótica con fluconazol, 5 mg/kg/día.

En el caso de haber desarrollado cavidades en

pulmón o episodio de infección sistémica fúngica se indica profilaxis antimicótica con itraconazol: 3-5 mg/kg/día.

Si desarrolla bronquiectasias, considerar la colonización por *Pseudomonas* y la infección por micobacterias; se debería indicar tobramicina por vía inhalatoria y azitromicina VO, para prevenirlas.

En el caso de presentar alteración de la respuesta a polisacáridos deben recibir GGEV. ■

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94(5 suppl 1):51-63.
- Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6(1):24.
- Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol* 2007;27(5):497-502.
- Cabrerizo-Merino MC, Oñate-Sánchez RE. Aspectos odontostomatológicos en oncología infantil. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10(1):41-7.
- Cale CM, Jones A, Goldblatt D. Follow up of patients with Chronic Granulomatous Disease. Diagnosed since 1990. *Clin Exp Immunol* 2000;120(2):351-5.
- Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999;93(3):190-7.
- Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. *Blood* 2010;116(1):7-15.
- Freeman A, Holland S. Antimicrobial prophylaxis for primary immunodeficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9(6):525-30.
- Gallin J, Alling D, Malech H, Marciano B, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in Chronic Granulomatous Disease. *N Engl J Med* 2003;348(24):2416-22.
- Gallin J, Buescher ES, Seligmann BE, Nath J, et al. NIH conference. Recent advances in Chronic Granulomatous Disease. *Ann Intern Med* 1983;99(5):657-74.
- Griffith L, Cowan M, Kohn D, Notarangelo L, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for primary immune deficiency diseases: Current status and critical needs. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(6):1087-96.
- Griffith L, Cowan M, Notarangelo L, Puck J, et al. Improving cellular therapy for primary immune deficiency diseases: Recognition, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(6):1152-60.
- Grupo de Trabajo de Inmunología Pediátrica, Comité Nacional de Infectología, Subcomisión de Epidemiología. Guías de manejo: vacunas en pacientes con inmunodeficiencias primarias. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(5):454-64.
- Henter JL, Horne A, Aricó M, Egeler RM, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(2):124-31.
- Liese J, Kloos S, Belobradsky B, Jendrossek V, et al. Long-term follow-up and outcome of 39 patients with Chronic Granulomatous Disease. *J Pediatr* 2000;137(5):687-93.
- Marciano B, Wesley R, Gallin J, Holland S, et al. Long term interferon-gamma therapy for patients with Chronic Granu-

- Iomatous Disease. *Clin Inf Dis* 2004;39(5):692-9.
- Margolis D, Melnick D, Alling D, Gallin J. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in the management of Chronic Granulomatous Disease. *J Infect Dis* 1990;162(3):723-6.
- Montoya CJ, Salgado H, Henao J, Orrego JC, Patiño PJ. Guía de estudio y manejo del paciente sospechoso de alteraciones en la inmunidad mediada por las células fagocíticas. *Rev Asoc Colomb Alerg Asma Inmunol* 1999;8:23-6.
- Mouy R, Veber F, Blanche S, Donadieu J, et al. Long-term itraconazole prophylaxis against Aspergillus infections in 32 patients with Chronic Granulomatous Disease. *J Pediatr* 1994;125(6 Pt 1):998-1003.
- Nathan DC, Oski S. Hematology of infancy and childhood. 5ª Ed. Filadelfia: Elsevier Saunders; 1998.
- Ochs HD, Smith CI, Puck J. Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach. Nueva York: Oxford University Press; 1999.
- Rodríguez F, Davies EG, Harrison P, McLauchlin J, et al. Liver disease in children with primary immunodeficiencies. *J Pediatr* 2004;145(3):333-9.
- Segal B, Leto T, Gallin J, Malech H, Holland SM. Genetic, biochemical, and clinical features of Chronic Granulomatous Disease. *Medicine* (Baltimore) 2000;79(3):170-200.
- Stiehm ER, Ochs H, Winkelstein J. Immunologic disorders in infants and children. 5ª Ed. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2004.
- The International Chronic Granulomatous Disease cooperative Study Group. A controlled trial of interferon-gamma to prevent infection in Chronic Granulomatous Disease. *N Engl J Med* 1991;324(8):509-16.
- Grupo de Inmunología Pediátrica. Registro argentino de inmunodeficiencias primarias. Segundo Informe. *Arch Argent Pediatr* 2007;105(5):453-60.

El *Tao Te Ching*, uno de los libros más importantes y enigmáticos del pensamiento oriental, fue escrito por el sabio Lao-Tse (siglo VI a.C.). Aquí, unos fragmentos.

Treinta radios convergen en el buje de una rueda, y es ese espacio vacío lo que permite al carro cumplir su función.  
Modelando el barro se hacen los recipientes, y es su espacio vacío lo que los hace útiles.  
Puertas y ventanas se abren en las paredes de una casa, y es el espacio vacío lo que permite que la casa pueda ser habitada.  
Lo que existe sirve para ser poseído.  
Lo que no existe sirve para cumplir una función.  
Sé humilde y permanecerás íntegro.  
Inclínate y permanecerás erguido.  
Vacíate y seguirás pleno.  
Consúmeme y serás renovado.  
El que tiene poco, recibirá.  
El que tiene mucho se turbará.  
Por eso, el sabio abraza la unidad y se convierte en modelo para el mundo.  
No se exhibe, y por eso destaca.  
No se afirma a sí mismo, y por eso brilla.  
No se vanagloria, y por eso obtiene reconocimiento.  
No da importancia a su persona, y por eso otros lo realzan.  
Y porque no compete, nadie en el mundo puede competir con él.  
El antiguo proverbio: "Sé humilde y permanecerás íntegro", ¿es una frase vacía?  
Esa es la vía que conduce a la plenitud.  
El cielo es eterno y la tierra permanente.  
La razón por la que son eternos y permanentes es porque no viven para sí mismos.  
Por eso viven largamente.  
Del mismo modo el sabio, situándose detrás, se coloca adelante.  
Desprendiéndose de su yo, su yo se conserva.