

# Falla en la respuesta inmune a antígenos polisacáridos y signos de alarma en niños con infecciones respiratorias recurrentes

Selene Pury<sup>1,2</sup> , Vanina Marini<sup>1,2</sup> , Natalia A. Lozano<sup>1,2</sup> , Laura V. Sasía<sup>1,2</sup> , Elda A. Córdoba<sup>3,4</sup> , Ricardo J. Saranz<sup>1,2</sup> , Pilar Visconti<sup>1,2</sup> , Graciela Alegre<sup>1,2</sup> , Franca Monferini<sup>1,2</sup> , Alejandro Lozano<sup>1,2</sup> 

## RESUMEN

**Introducción.** Los errores innatos de la inmunidad constituyen un grupo de enfermedades genéticas que pueden manifestarse mediante signos de alarma. Entre sus presentaciones más frecuentes, se encuentran las infecciones respiratorias recurrentes, que pueden reflejar alteraciones en la inmunidad humoral. En este contexto, la falla de respuesta a polisacáridos (FRPS) se caracteriza por una respuesta inadecuada a antígenos polisacáridos, con niveles normales de inmunoglobulinas séricas y de anticuerpos frente a antígenos proteicos.

**Objetivo.** Identificar FRPS mediante la evaluación de anticuerpos frente a *Streptococcus pneumoniae* en pacientes pediátricos con infecciones respiratorias recurrentes y describir la presencia de signos de alarma propuestos por la Jeffrey Modell Foundation.

**Población y métodos.** Estudio observacional, analítico y retrospectivo. Se incluyeron pacientes pediátricos con infecciones respiratorias recurrentes. Se determinaron niveles basales de IgG anti-S. *pneumoniae* y, ante valores  $\leq 113$  mg/L, se administró vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos, y se evaluó la respuesta posvacunal. Se definió FRPS como ausencia de respuesta serológica adecuada (título posvacunal  $\leq 113$  mg/L). Los signos de alarma se analizaron de manera descriptiva en pacientes con FRPS.

**Resultados.** Se incluyeron 146 pacientes. El 50,68 % presentó IgG antineumococo  $\leq 113$  mg/L; de estos, el 18 % persistió con valores disminuidos tras la vacunación, y se diagnosticó FRPS (prevalencia del 8,9 %). En los pacientes con FRPS, una proporción presentó tres o más signos de alarma.

**Conclusión.** La FRPS fue un hallazgo frecuente en niños con infecciones respiratorias recurrentes. La presencia de signos de alarma podría contribuir a la identificación de pacientes que requieren evaluación inmunológica.

**Palabras clave:** niño; enfermedades de inmunodeficiencia primaria; infecciones del sistema respiratorio; infección recurrente.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10978>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10978.eng>

**Cómo citar:** Pury S, Marini V, Lozano NA, Sasía LV, Córdoba EA, Saranz RJ, et al. Falla en la respuesta inmune a antígenos polisacáridos y signos de alarma en niños con infecciones respiratorias recurrentes. *Arch Argent Pediatr.* 2026;e202510978. Primero en Internet 6-AGO-2026.

<sup>1</sup> Cátedra de Inmunología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Córdoba, Córdoba, Argentina; <sup>2</sup> Servicio de Alergia e Inmunología, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina; <sup>3</sup> Servicio de Laboratorio Central, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina; <sup>4</sup> Servicio de Laboratorio, Maternidad Provincial Córdoba, Argentina.

**Correspondencia para Selene Pury:** [selenepury@curf.ucc.edu.ar](mailto:selenepury@curf.ucc.edu.ar)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

**Recibido:** 30-11-2025

**Aceptado:** 24-5-2026



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

## INTRODUCCIÓN

Los errores innatos de la inmunidad (EII) abarcan un grupo de enfermedades vinculadas a 508 defectos genéticos.<sup>1</sup> Se caracterizan por una desregulación inmune asociada a mayor susceptibilidad a infecciones, autoinmunidad, alergias y cáncer.<sup>1-3</sup>

Las infecciones respiratorias recurrentes representan un motivo frecuente de consulta y un indicador clínico relevante para la identificación de posibles defectos inmunitarios.<sup>4,5</sup> Desde la perspectiva clínica, los EII pueden manifestarse mediante signos de alarma que permiten sospecharlos precozmente.<sup>6</sup> En este contexto, los criterios propuestos por la Jeffrey Modell Foundation constituyen una herramienta útil para orientar la sospecha diagnóstica y seleccionar a aquellos pacientes que requieren una evaluación inmunológica más detallada.<sup>6</sup>

En la última actualización de la clasificación de los errores innatos de la inmunidad de la International Union of Immunological Societies (IUIS), estos se dividen en diez categorías. La falla de respuesta a polisacáridos (FRPS), también denominada deficiencia selectiva de anticuerpos, se incluye entre las deficiencias predominantes de anticuerpos.<sup>1</sup> Se caracteriza por una producción inadecuada de anticuerpos contra antígenos polisacáridos, manteniendo niveles normales de respuesta a antígenos proteicos como el toxoide tetánico y diftérico, así como de inmunoglobulinas, incluidas las subclases de IgG, y un número normal de linfocitos B.<sup>1,7</sup>

El diagnóstico debe sospecharse ante bajos niveles de anticuerpos frente a *Streptococcus pneumoniae* luego de la administración de vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos (VPN23), evaluados entre cuatro y seis semanas posteriores a su aplicación.<sup>8</sup>

La respuesta adaptativa frente a *S. pneumoniae* involucra la activación de linfocitos T y B, junto con una respuesta T-independiente mediada por células B de la zona marginal esplénica y B1. Esta respuesta madura durante la primera infancia, alcanzando mayor competencia entre los 2 y 4 años.<sup>8-10</sup>

Los defectos genéticos y moleculares subyacentes aún no se conocen completamente.<sup>1,11</sup> Se ha descrito una reducción en células B de memoria con cambio de isotipo, lo que podría desempeñar un papel relevante en la defensa frente a microorganismos capsulados.<sup>12-14</sup>

Con estos antecedentes, planteamos la

hipótesis de que una proporción de niños con infecciones respiratorias recurrentes presenta FRPS y que la presencia de signos de alarma podría contribuir a la identificación de estos pacientes. El objetivo principal de este estudio fue identificar la presencia de FRPS mediante la evaluación de la respuesta de anticuerpos frente a *S. pneumoniae* en esta población. Como objetivos secundarios, se propuso determinar los niveles basales de IgG antineumococo, evaluar la respuesta serológica posterior al estímulo vacunal y describir la presencia de signos de alarma propuestos por la Jeffrey Modell Foundation.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, analítico y retrospectivo, basado en la revisión de historias clínicas. Se incluyeron pacientes pediátricos de entre 2 y 16 años, de ambos sexos, asistidos en la Clínica Universitaria Reina Fabiola de la Ciudad de Córdoba, Argentina, con diagnóstico de infección respiratoria recurrente, evaluados entre enero de 2021 y marzo de 2023.

Los criterios para definir a un niño con infecciones respiratorias recurrentes se establecieron, entre el primer y tercer año de vida, como la ocurrencia de seis o más infecciones respiratorias al año; entre los tres y seis años, como cinco o más episodios; y entre los seis y doce años, como tres o más episodios anuales. En todos los grupos etarios, se consideró, además, la presencia de al menos un episodio de neumonía, incluida la forma grave, o bien dos episodios de neumonía leve confirmados por criterios clínicos y/o radiográficos en un año.<sup>5</sup>

Se analizaron parámetros de laboratorio, incluido hemograma, inmunoglobulinas séricas, proteinograma por electroforesis y anticuerpos específicos (IgG antitoxoide tetánico e IgG anti-*S. pneumoniae* mediante ELISA global). Se consideraron protectores niveles de IgG antineumococo superiores a 113 mg/L. En pacientes con valores basales inferiores a este punto de corte, con respuesta normal a antígenos proteicos y concentraciones adecuadas de inmunoglobulinas, se administró vacuna polisacárida antineumocócica de 23 serotipos (Pneumovax 23® o PNEUMO 23®), con nueva determinación a las 4 semanas. Se definió respuesta adecuada como niveles posvacunales >113 mg/L y FRPS como la persistencia de valores inferiores a dicho umbral.

Todos los pacientes presentaban esquema de vacunación completo para la edad según

el Calendario Nacional de Vacunación de Argentina, incluida la vacuna antineumocócica conjugada 13 valente (esquema 2+1). Ninguno había recibido previamente vacuna polisacárida antineumocócica de 23 serotipos. En consecuencia, la administración de VPN23 en el contexto del estudio constituyó la primera exposición a antígenos polisacáridos no conjugados y fue utilizada con finalidad diagnóstica.

Se registró la presencia de signos de alarma para errores innatos de la inmunidad según los criterios de la Jeffrey Modell Foundation (Tabla 1).<sup>6</sup>

Fueron excluidos pacientes con diagnóstico previo de EII, con diagnóstico de inmunodeficiencia secundaria (HIV, tratamiento inmunosupresor, etc.) y aquellos pacientes con autoinmunidad. Asimismo, se excluyeron los pacientes que no cumplieron con la indicación de vacunación tras obtener niveles disminuidos de anticuerpos frente a neumococo o que no realizaron el control serológico posterior a la vacunación.

**Análisis estadístico**

El análisis estadístico incluyó medidas de resumen para las variables descriptivas. La caracterización de los signos de alarma se realizó de manera descriptiva en los pacientes con diagnóstico de falla de respuesta a polisacáridos (FRPS). Se consideró significancia estadística con  $p < 0,05$ . El procesamiento estadístico se realizó con el *software* R-medic.<sup>15</sup>

**Aspectos éticos**

Estudio sin riesgo según clasificación OPS/OMS; fue aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Investigación en Salud (CIEIS) de la Clínica Universitaria Reina Fabiola (registro n.º AEI20240605bTF) con fecha 7 de junio del 2024. Se realizó cumpliendo con la normativa de la declaración de Helsinki y Buenas Prácticas Clínicas, y de acuerdo con la Ley 9694/09 de la provincia de Córdoba (Argentina) sobre Investigación en Seres Humanos. Se garantizó la confidencialidad según la Ley 25326 de Protección de Datos Personales.

**RESULTADOS**

En la selección de la muestra, se evaluaron 210 pacientes con infecciones respiratorias recurrentes durante el período de estudio. De ellos, 64 no fueron incluidos en el análisis final por no completar la evaluación inicial, no aceptar el estímulo vacunal o no realizar el control serológico posvacunal. Finalmente, 146 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y contaron con información completa para el análisis (Figura 1).

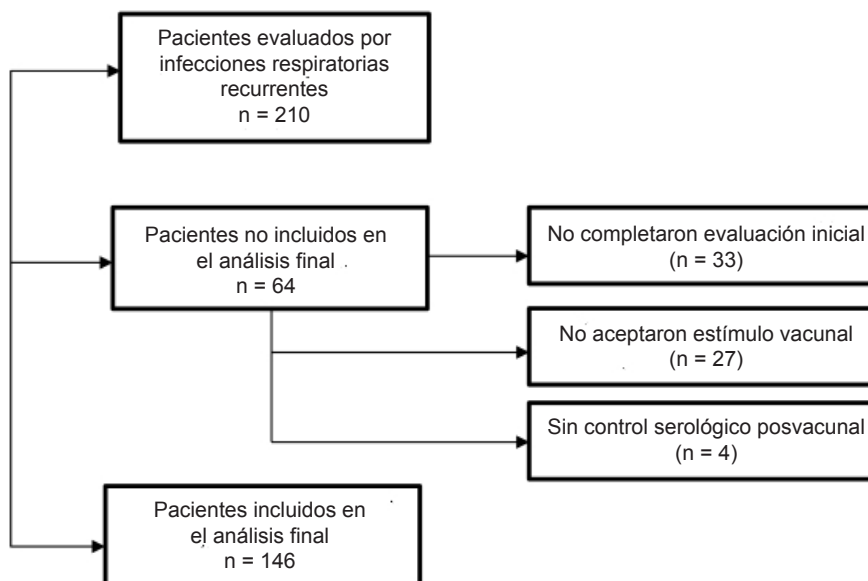
De los 146 pacientes incluidos, 75 fueron mujeres, con edades entre 2 y 16 años (Tabla 2). La media de IgG anti *S. pneumoniae* fue de 94,23 mg/L, con un rango de 0 a 266 mg/L. La mediana fue de 95 mg/L, (RIC: 53-128,75), sin observarse diferencias estadísticamente significativas según el sexo ( $p = 0,07$ ). Un total de 74 pacientes (50,68 %) presentó niveles de IgG antineumococo  $\leq 113$  mg/L, con una media

**TABLA 1. Signos de alarma para errores innatos de la inmunidad según los criterios de la Jeffrey Modell Foundation**

| 10 señales de alerta para EII |                                                                               |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 1                             | Cuatro o más episodios nuevos de otitis en un año.                            |
| 2                             | Dos o más infecciones de senos paranasales graves en un año.                  |
| 3                             | Dos meses o más de tratamiento con antibióticos con escaso efecto.            |
| 4                             | Dos neumonías en un año.                                                      |
| 5                             | Dificultad para aumentar de peso y crecer normalmente.                        |
| 6                             | Abscesos en órganos o abscesos cutáneos profundos recurrentes.                |
| 7                             | Aftas persistentes en la boca o infecciones micóticas en la piel.             |
| 8                             | Necesidad de recibir antibióticos intravenosos para eliminar las infecciones. |
| 9                             | Dos infecciones profundas o más, incluida la septicemia.                      |
| 10                            | Antecedentes familiares de inmunodeficiencias primarias.                      |

EII: errores innatos de la inmunidad.

FIGURA 1. Diagrama de flujo de selección de pacientes



de 51,97 mg/L, una mediana de 53 mg/L (RIC: 32-74) y un rango de 0-95 mg/L.

Al evaluar la respuesta al estímulo vacunal con VPN23, la mayoría de los pacientes mostró una respuesta serológica adecuada tras la vacunación, mientras que un subgrupo persistió con niveles disminuidos y se estableció el diagnóstico de FRPS, con una prevalencia del 8,9 % en la población estudiada.

En cuanto a las manifestaciones clínicas en los pacientes con FRPS (n = 13), todos presentaron compromiso de la vía aérea superior. Nueve (69 %) asociaron infecciones recurrentes de la vía aérea inferior; dos (15 %) presentaron infecciones de piel y tejidos blandos, y dos (15 %) desarrollaron infecciones graves que requirieron hospitalización. Estas categorías no son mutuamente excluyentes.

TABLA 2. Análisis descriptivo de los pacientes incluidos

| Variable                                         | Valor                           |
|--------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Edad</b>                                      |                                 |
| Mediana (meses)                                  | 48,50 (24-192)                  |
| <b>Sexo</b>                                      | N                               |
| Varón                                            | 71                              |
| Mujer                                            | 75                              |
| <b>IgG antineumococo basal</b>                   |                                 |
| Media (IC95%)                                    | 94,23 mg/L (85,14-103,32)       |
| Mediana (RIC)                                    | 95 (53-128,75)                  |
| Rango                                            | 0-266                           |
| >113 mg/L                                        | 72 (49,32 %; IC95% 40,89-57,11) |
| ≤113 mg/L                                        | 74 (50,68 %; IC95% 42,89-59,11) |
| <b>Pacientes que recibieron estímulo vacunal</b> | n = 74                          |
| <b>IgG antineumococo posestímulo</b>             |                                 |
| >113 mg/L                                        | 61 (82,43 %; IC95% 73,25-90,75) |
| ≤113 mg/L                                        | 13 (17,57 %; IC95% 9,25-26,75)  |

IC95%: intervalo de confianza del 95 %, RIC: rango intercuartílico.

En la variable edad, los valores entre paréntesis corresponden a rango.

En 12 pacientes los valores superaron el límite superior de cuantificación del método.

En relación con la conducta terapéutica, siete recibieron tratamiento con antibiótico profiláctico (trimetoprima-sulfametoxazol), un paciente requirió gammaglobulina de reemplazo y en cinco se mantuvo una conducta expectante.

Al examinar la presencia de signos de alarma para errores innatos de la inmunidad, se observó que siete de los trece pacientes con FRPS presentaron tres o más signos de alarma.

## DISCUSIÓN

La Fundación Jeffrey Modell reporta que la FRPS es el quinto error innato de la inmunidad más común a nivel mundial.<sup>16</sup> Un estudio llevado a cabo en un centro pediátrico de Nueva Orleans revela que este déficit es el más prevalente en este grupo etario.<sup>17</sup> En estudios que evaluaron a niños con infecciones recurrentes, la prevalencia se estimó entre el 11 % y el 15 %.<sup>18-20</sup> En nuestro estudio, la prevalencia fue del 8,9 %.

En cuanto a las determinaciones serológicas de anticuerpos, la prueba de referencia actualmente aceptada para la respuesta específica de IgG antineumococo es el inmunoensayo por ELISA de tercera generación o tecnología multiplex Luminex®, que permite cuantificar IgG específica por serotipo.<sup>21</sup> La determinación mediante ELISA global, que mide simultáneamente los anticuerpos dirigidos contra todos los serotipos incluidos en la vacuna polisacárida 23-valente, constituye una herramienta accesible y de utilidad clínica en entornos con recursos limitados, debido a su menor complejidad técnica y menor costo.<sup>22</sup> Sin embargo, presenta limitaciones importantes.<sup>11</sup> Al no discriminar la respuesta frente a serotipos individuales ni permitir evaluar la proporción de serotipos que alcanzan títulos protectores, su capacidad diagnóstica para la falla de respuesta a polisacáridos es menor y los resultados deben interpretarse con cautela. No obstante, continúa siendo una alternativa utilizada en numerosos centros donde las metodologías avanzadas no están disponibles de manera rutinaria. En nuestro país, no se dispone de métodos por serotipo, lo que constituye una limitación.

Un aspecto adicional de gran relevancia diagnóstica es la disponibilidad de la vacuna no conjugada. La evaluación del déficit de respuesta a polisacáridos depende de la capacidad del sistema inmune de generar anticuerpos por la vía T-independiente, algo que solo puede medirse con antígenos polisacáridos no conjugados como VPN23. Cuando estas vacunas

no están disponibles y se reemplazan por formulaciones conjugadas, la respuesta se vuelve T-dependiente, imposibilitando la evaluación tradicional de la respuesta T-independiente a antígenos polisacáridos.<sup>8</sup>

Entre las herramientas diagnósticas alternativas para evaluar la respuesta frente a antígenos polisacáridos, se incluye la medición de anticuerpos tras la estimulación con la vacuna *Salmonella typhi* (Typhim Vi®).<sup>8</sup> Sin embargo, su implementación presenta limitaciones, dado que la vacuna no se encuentra incorporada al calendario nacional y, en nuestro medio, la determinación de IgG anti-*S. typhi* no es de fácil acceso.

La interpretación diagnóstica de la FRPS en niños pequeños requiere especial cautela, ya que la respuesta frente a antígenos polisacáridos madura progresivamente durante la primera infancia. En menores de cuatro años, una respuesta subóptima puede reflejar inmadurez inmunológica transitoria más que un defecto persistente. En este sentido, si bien la inclusión de pacientes desde los dos años se basa en la edad mínima de indicación de la vacuna polisacárida antineumocócica de 23 serotipos, algunos casos podrían requerir reevaluación longitudinal.

Las manifestaciones clínicas de la FRPS incluyen infecciones respiratorias recurrentes, otitis y sinusitis, que pueden evolucionar a infecciones graves o bronquiectasias.<sup>13,14</sup> Las “10 señales de alerta” desarrolladas por la Fundación Jeffrey Modell buscan facilitar el reconocimiento temprano de los errores innatos de la inmunidad y mantienen vigencia en la práctica clínica.<sup>23,24</sup> En nuestra cohorte, una proporción relevante de pacientes con FRPS presentó tres o más signos de alarma, lo que refuerza su valor como herramienta clínica para la sospecha de errores innatos de la inmunidad.

El tratamiento de la falla de respuesta de anticuerpos frente a antígenos polisacáridos incluye identificación temprana de infecciones, antibioterapia, profilaxis antibiótica o, en casos seleccionados, terapia con inmunoglobulina.<sup>25</sup> Diversos autores, incluido Pandya *et al.* y el grupo de Smits *et al.*, demostraron que la profilaxis antibiótica puede ser tan eficaz como la terapia con inmunoglobulina para el tratamiento de este trastorno.<sup>26,27</sup> La vacunación con VPN23 constituye una herramienta útil en pacientes sin respuesta serológica a esquemas completos previos con vacunas conjugadas, mejorando la respuesta clínica y serológica.<sup>11,28</sup>

Una limitación del estudio es la ausencia de identificación microbiológica sistemática de los agentes etiológicos responsables de cada episodio infeccioso, debido a su diseño retrospectivo y al manejo ambulatorio de la mayoría de los cuadros respiratorios pediátricos. Aunque esto limita la atribución directa a *S. pneumoniae*, este microorganismo continúa siendo un patógeno relevante en infecciones respiratorias bacterianas pediátricas.<sup>29</sup> Futuros estudios prospectivos con vigilancia estandarizada permitirán fortalecer la correlación entre la respuesta inmune y la clínica. En segundo lugar, al tratarse de una cohorte derivada a un centro de referencia, existe posibilidad de sesgo de selección, con potencial sobrerrepresentación de pacientes con cuadros más persistentes o complejos.

A pesar de sus limitaciones, este estudio presenta fortalezas relevantes. Incluye una cohorte pediátrica representativa de la práctica clínica habitual, aplica un esquema diagnóstico sistemático y aporta evidencia local. Además, vincula hallazgos inmunológicos con variables clínicas simples, potencialmente útiles para la detección temprana.

## CONCLUSIÓN

En niños con infecciones respiratorias recurrentes, la falla de respuesta a polisacáridos fue un hallazgo frecuente en nuestra cohorte. La presencia de signos de alarma clínicos podría contribuir a orientar la evaluación inmunológica inicial. ■

## REFERENCIAS

1. Poli MC, Aksentijevich I, Bousfiha AA, Cunningham-Rundles C, Hambleton S, Klein C, et al. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Hum Immunol*. 2025;1(1):e20250003. doi:10.70962/jhi.20250003.
2. Bousfiha A, Mounir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1508-20. doi:10.1007/s10875-022-01352-z.
3. Lozano NA, Ianiero L, Saranz RJ, Agresta MF, Sasía LV, Lozano A. Características clínicas y de laboratorio de pacientes pediátricos con déficit selectivo de IgA comparados con un grupo control. *Arch Alergia Inmunol Clin*. 2015;46(2):49-52. doi:10.53108/AAIC/201502/0049-0052.
4. Yousefzadegan S, Tavakol M, Abolhassani H, Nadjafi A, Mansouri S, Yazdani R, et al. Systematic investigation for underlying causes of recurrent infections in children: surveillance of primary immunodeficiency. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2018;50(2):72-80. doi:10.23822/EurAnnACI.1764-1489.39.
5. Chiappini E, Santamaria F, Marseglia GL, Marchisio P, Galli L, Cutrera R, et al. Prevention of recurrent respiratory infections: Inter-society Consensus. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):211. doi:10.1186/s13052-021-01150-0.
6. Quinn J, Modell V, Orange JS, Modell F. Growth in diagnosis and treatment of primary immunodeficiency within the global Jeffrey Modell Centers Network. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2022;18(1):19. doi:10.1186/s13223-022-00662-6.
7. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1763-70. doi:10.1016/j.jaip.2019.02.004.
8. Cabanillas D, Tahuil MN, Bousso C, Schellnast Faure A, Belardinelli G, Del Pino L, et al. Desafíos en la evaluación de pacientes con errores innatos de la inmunidad ante la implementación de la vacuna antineumocócica conjugada 20-valente. *Arch Argent Pediatr*. 2025;123(6):e202410632. doi:10.5546/aap.2024-10632.
9. Wall LA, Dimitriades VR, Sorensen RU. Specific Antibody Deficiencies. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(4):659-70. doi:10.1016/j.iac.2015.07.003.
10. Schatorjé EJ, de Jong E, van Hout RW, García Vivas Y, de Vries E. The Challenge of Immunoglobulin-G Subclass Deficiency and Specific Polysaccharide Antibody Deficiency--a Dutch Pediatric Cohort Study. *J Clin Immunol*. 2016;36(2):141-8. doi:10.1007/s10875-016-0236-y.
11. Sorensen RU. A Critical View of Specific Antibody Deficiencies. *Front Immunol*. 2019;10:986. doi:10.3389/fimmu.2019.00986.
12. Perez E, Bonilla FA, Orange JS, Ballou M. Specific Antibody Deficiency: Controversies in Diagnosis and Management. *Front Immunol*. 2017;8:586. doi:10.3389/fimmu.2017.00586. Erratum in: *Front Immunol*. 2018;9:450. doi:10.3389/fimmu.2018.00450.
13. Perez EE, Ballou M. Diagnosis and management of Specific Antibody Deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020;40(3):499-510. doi:10.1016/j.iac.2020.03.005.
14. Demirdag YY, Gupta S. Update on Infections in Primary Antibody Deficiencies. *Front Immunol*. 2021;12:634181. doi:10.3389/fimmu.2021.634181.
15. Mangeaud A, Elías Panigo DH. R-Medic. Un programa de análisis estadísticos sencillo e intuitivo. *Rev Methodol*. 2018;3(1):18-22. doi:10.22529/me.2018.3(1)05.
16. Modell V, Orange JS, Quinn J, Modell F. Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes. *Immunol Res*. 2018;66(3):367-80. doi:10.1007/s12026-018-8996-5.
17. Javier FC 3rd, Moore CM, Sorensen RU. Distribution of primary immunodeficiency diseases diagnosed in a pediatric tertiary hospital. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;84(1):25-30. doi:10.1016/S1081-1206(10)62736-6.
18. Ruuskanen O, Nurkka A, Helminen M, Viljanen MK, Käyhty H, Kainulainen L. Specific antibody deficiency in children with recurrent respiratory infections: a controlled study with follow-up. *Clin Exp Immunol*. 2013;172(2):238-44. doi:10.1111/cei.12053.
19. Boyle RJ, Le C, Balloch A, Tang ML. The clinical syndrome of specific antibody deficiency in children. *Clin Exp Immunol*. 2006;146(3):486-92. doi:10.1111/j.1365-2249.2006.03242.x.
20. Kitcharoensakul M, Kau AL, Bacharier LB, Goss CW, Beigelman A. Using only a subset of pneumococcal serotypes is reliable for the diagnosis of specific antibody

- deficiency in children: A proof-of-concept study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(3):392-5. doi:10.1111/pai.13026.
21. Wernette CM, Frasch CE, Madore D, Carlone G, Goldblatt D, Plikaytis B, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for quantitation of human antibodies to pneumococcal polysaccharides. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003;10(4):514-9. doi:10.1128/cdli.10.4.514-519.2003.
22. Lopez B, Bahuaud M, Fieschi C, Mehlal S, Jeljeli M, Rogeau S, et al. Value of the Overall Pneumococcal Polysaccharide Response in the Diagnosis of Primary Humoral Immunodeficiencies. *Front Immunol.* 2017;8:1862. doi:10.3389/fimmu.2017.01862.
23. Eldeniz FC, Gul Y, Yorulmaz A, Guner SN, Keles S, Reisli I. Evaluation of the 10 Warning Signs in Primary and Secondary Immunodeficient Patients. *Front Immunol.* 2022;13:900055. doi:10.3389/fimmu.2022.900055.
24. Rider NL, Truxton A, Ohrt T, Margolin-Katz I, Horan M, Shin H, et al. Validating inborn error of immunity prevalence and risk with nationally representative electronic health record data. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;153(6):1704-10. doi:10.1016/j.jaci.2024.01.011.
25. Sorensen RU, Edgar D. Specific Antibody Deficiencies in Clinical Practice. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(3):801-8. doi:10.1016/j.jaip.2019.01.024.
26. Pandya A, Burgen E, Chen GJ, Hobson J, Nguyen M, Pirzad A, et al. Comparison of management options for specific antibody deficiency. *Allergy Asthma Proc.* 2021;42(1):87-92. doi: 10.2500/aap.2021.42.200086.
27. Smits BM, Kleine Budde I, de Vries E, Ten Berge IJM, Bredius RGM, van Deuren M, et al. Immunoglobulin Replacement Therapy Versus Antibiotic Prophylaxis as Treatment for Incomplete Primary Antibody Deficiency. *J Clin Immunol.* 2021;41(2):382-92. doi: 10.1007/s10875-020-00841-3.
28. Estrada J, Najera M, Pounds N, Catano G, Infante A. Clinical and serologic response to the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in children and teens with recurrent upper respiratory tract infections and selective antibody deficiency. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35:205-8. doi: 10.1097/INF.0000000000000964.
29. Lawrence MG, Borish L. Specific antibody deficiency: pearls and pitfalls for diagnosis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;129(5):572-8. doi:10.1016/j.anai.2022.05.028.