

Calidad de vida de los pacientes con inmunodeficiencias primarias de anticuerpos

Rodolfo Muriel-Vizcaíno¹
Gabriela Treviño-Garza²
Chiharu Murata³
Aidé Tamara Staines-Boone⁴
Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada⁵
Sara Elba Espinosa-Padilla⁶
Francisco Javier Espinosa-Rosales⁶

RESUMEN

Las inmunodeficiencias primarias son enfermedades genéticas caracterizadas, en la mayoría de los casos, por la predisposición del individuo afectado a infecciones recurrentes o graves con afectación de su calidad de vida. Las más frecuentes son las de defectos en la producción de anticuerpos. Cuando no se hace un diagnóstico y tratamiento oportunos puede ocurrir daño permanente a órganos blanco afectando aún más la calidad de vida.

Objetivo: evaluar la calidad de vida de los pacientes con inmunodeficiencias primarias por defectos en la producción de anticuerpos y compararla con la de controles sanos.

Material y métodos: estudio transversal analítico mediante la aplicación del instrumento "Pediatric Quality of Life Inventory" (PedsQL) en su versión validada en español mexicano. La diferencia del puntaje de PedsQL entre niños con inmunodeficiencias primarias y controles sanos se determinó por la prueba de *t* de Student. El efecto del retraso en el diagnóstico fue evaluado por el modelo de análisis de covarianza. Se incluyeron 28 pacientes. La mediana de edad fue 5 años y 5 meses.

Resultados: el promedio de edad al diagnóstico fue de 6 años con 3 meses. La mediana de retraso diagnóstico fue de 3 años 3 meses. El promedio de calidad de vida en los pacientes fue de 74.1 (DE $\pm$ 13.8) y de 83.3 (DE $\pm$ 10.1) para los controles ($p = 0.005$). La relación entre calidad de vida, retraso diagnóstico y presencia de complicaciones se analizó mediante un modelo lineal que fue marginalmente significativo ($p = 0.056$).

Se encontró correlación negativa entre concentraciones de IgG en el último año y la calidad de vida. Se observó que, en los pacientes que presentaban bronquiectasias, conforme aumentan los años de retraso en el diagnóstico la calidad de vida disminuye de forma significativa ($p = 0.007$).

Conclusiones: consideramos necesario evaluar la calidad de vida para conocer el estado de salud de los pacientes con inmunodeficiencias primarias y para su seguimiento durante el tratamiento con el objeto de incidir no sólo en la reducción del número de infecciones, hospitalizaciones y complicaciones, sino también en la mejoría de su calidad de vida. Deberá diseñarse un instrumento específico para evaluar la calidad de vida de los pacientes con inmunodeficiencias primarias.

Palabras clave: calidad de vida, inmunodeficiencias de anticuerpos, inmunodeficiencias primarias.

¹Residente de tercer año, especialidad de pediatría médica, Instituto Nacional de Pediatría, México, D.F.

²Servicio de Inmunología, Hospital Regional Materno Infantil de Alta Especialidad de Monterrey.

³Departamento de Metodología de la Investigación, Instituto Nacional de Pediatría, México, D.F.

⁴Servicio de Inmunología, Unidad Médica de Alta Especialidad 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey Nuevo León.

⁵Servicio de Inmunología, Instituto Nacional de Pediatría, SS, México D.F.

⁶Unidad de Inmunología Clínica y Alergia, Instituto Nacional de Pediatría SS, México, D.F.

Recibido: 12 de octubre del 2015

Aceptado: 9 de diciembre del 2015

Correspondencia: Dr. Francisco Javier Espinosa Rosales

Unidad de Inmunología Clínica y Alergia
Instituto Nacional de Pediatría, torre de investigación, piso 9
Insurgentes sur # 3700-C
CP 04530 México, D.F.

Este artículo debe citarse como

Rodolfo Muriel-Vizcaíno R, Gabriela Treviño-Garza G, Chiharu Murata C, Aidé Tamara Staines-Boone AT, Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada MA, Sara Elba Espinosa-Padilla SE et al. Calidad de vida de los pacientes con inmunodeficiencias primarias de anticuerpos. Acta Pediatr Mex 2016;37:17-25.

Quality of life in patients with antibody immunodeficiencies

ABSTRACT

Primary immunodeficiencies (PID) are genetic diseases affecting immunological normal response. In the great majority of cases affected individuals are predisposed to recurrent and / or severe infections with impaired quality of life (QoL). The most frequent PID are defects in the production of antibodies. When diagnosis and treatment are not done properly, permanent damage may occur in affected organs and further affecting QoL.

Objective: To evaluate QoL in patients with antibody PID compared with QoL of healthy controls.

Methods: Cross-sectional study with the application of the instrument "Pediatric Quality of Life Inventory" (PedsQL) in its Mexican Spanish validated version. The PedsQL score difference between children with PID and healthy children was determined by the Student t test. The effect of a delayed diagnosis was evaluated by analysis in a covariance model. 28 patients were included. The median age was 5 years and 5 months.

Results: The average age at diagnosis was 6 years and 3 months. The median diagnostic delay was 3 years 3 months. The average QoL in the patients was 74.1 (SD $\pm$ 13.8) and 83.3 (SD $\pm$ 10.1) for controls ($p = 0.005$). The relationship between QoL, delayed diagnosis and presence of complications was analyzed using a linear model that was marginally significant ($p = 0.056$).

Negative correlation between levels of IgG in the last year and the quality of life was found. It was observed that in patients with bronchiectasis, QoL decreased significantly as the duration of delayed diagnosis ($p = 0.007$).

Conclusions. We consider necessary to assess QoL of patients with PID and to monitor it during treatment in order to have an impact not only in reducing the number of infections, hospitalizations and complications, but also in improving their QoL. It should be designed a QoL measuring instrument specific for patients with PID

Keywords: Quality of life, Primary Immunodeficiencies, Antibody immunodeficiencies.

INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias son enfermedades hereditarias generalmente causadas

por alteraciones monogénicas. Pueden afectar el sistema inmunitario en su desarrollo, su función, o en ambos.¹ Se clasifican de acuerdo con la afección particular del sistema inmuno-



lógico que presentan. Desde 1970 existe un Comité de Expertos de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología que actualiza periódicamente esta clasificación, que en la actualidad incluye a más de 180 entidades.² En 2007 Boyle publicó un estudio en una muestra representativa de población abierta en Estados Unidos en la que, mediante una encuesta telefónica, reportó una prevalencia estimada de 1 por cada 1,200 habitantes.³

En los últimos años ha sido notorio el avance del conocimiento de estas enfermedades, de su expresión clínica y, más recientemente, de las alteraciones genéticas con las que se asocian.⁴ Esto ha permitido que el diagnóstico se pueda establecer con mayor precisión, aumentando el número de casos diagnosticados y, en algunos países, que se haga de manera temprana. Esto aún no se logra en México debido principalmente a que los médicos de primer contacto frecuentemente no están familiarizados con las manifestaciones clínicas de estas enfermedades.⁵ Cuando los enfermos con inmunodeficiencias primarias no se diagnostican y tratan oportunamente cursan con infecciones recurrentes o graves que pueden poner en peligro la función del o los órganos afectados y en ocasiones también la vida.⁶

En México, al igual que en Latinoamérica y el resto del mundo, las inmunodeficiencias primarias con defecto predominante en la producción de anticuerpos son las que se diagnostican con mayor frecuencia.⁵ El tratamiento de estas enfermedades consiste en la administración periódica (de por vida) de inmunoglobulina G humana (IgG) con el objeto de mantener niveles séricos de IgG similares a los de una persona sana.⁷⁻¹¹

El hecho de que los pacientes con defectos en la producción de anticuerpos requieran recibir IgG cada tres o cuatro semanas obliga al paciente y sus familiares a desplazarse a un centro

de atención médica donde pueda aplicarse el medicamento, con la consiguiente pérdida de días de escuela para los pacientes y de trabajo para los padres. Además, el retraso diagnóstico puede ocasionar daño irreversible en los órganos afectados por infecciones recurrentes. Todo lo anterior, puede afectar la calidad de vida tanto del paciente como de sus familiares.

En los últimos 10 años, se han desarrollado cuestionarios con módulos independientes que evalúan la calidad de vida en muchas enfermedades crónicas en pediatría, como el asma, la apnea obstructiva del sueño, el cáncer y la artritis idiopática juvenil, entre otras.¹²⁻¹⁹ En una revisión sistemática en la que se analizaron las características de los instrumentos utilizados para medir calidad de vida en niños se concluyó que el "Pediatric Quality of Life Inventory" (PedsQL) tiene validez y confiabilidad aceptables y que su sensibilidad al cambio es buena, ya que es uno de los mejores instrumentos disponibles.¹² Su aplicación es breve (4 minutos) a partir de los 5 años de edad, incluye una versión para niños y otra para padres (para las edades entre 2 y 5 años solamente incluye versión para padres) por lo que permite evaluar ambas perspectivas, además de que existe una versión en idioma español validada para México.¹²

Hasta hoy no existe un instrumento específico para medir calidad de vida en enfermos con inmunodeficiencias primarias. El PedsQL es el cuestionario que ha sido más utilizado en niños con diagnóstico de inmunodeficiencias primarias.²⁰⁻²⁸ Existen algunos reportes, la gran mayoría de ellos en ensayos clínicos, en los que se ha utilizado para comparar dos o más tratamientos, pero hay muy poca información a escala mundial de la calidad de vida en las inmunodeficiencias primarias y es nula en el caso de nuestro país.

Estudios retrospectivos realizados en el Instituto Nacional de Pediatría en pacientes con

inmunodeficiencias primarias reportan una mediana de la edad de inicio, de infecciones de repetición, de 12.8 meses; así como una mediana de edad al momento del diagnóstico de 5.5 años, con un promedio de retraso en el diagnóstico de 3.8 años y, por consiguiente, de retraso en el inicio del tratamiento sustitutivo con IgG intravenosa.²⁹ El tratamiento con IgG intravenosa reduce el número de infecciones anuales, la gravedad de los cuadros clínicos presentados, así como la necesidad de hospitalizaciones; lo que se traduce en un menor uso de recursos médicos. Todo ello es consistente con los resultados de otros estudios en los que, además, se documenta una mejoría en la calidad de vida de los pacientes con inmunodeficiencias primarias que reciben tratamiento sustitutivo con IgG intravenosa.³⁰⁻³⁷

En México existe una población creciente de pacientes con inmunodeficiencias primarias cuya supervivencia es cada vez mayor debido a los avances en el tratamiento; sin embargo, no contamos con estudios que describan la calidad de vida de estos pacientes.

OBJETIVO

Comparar la calidad de vida de los pacientes con inmunodeficiencias primarias, por defecto en la producción de anticuerpos, con la calidad de vida de niños sanos en la población pediátrica mexicana.

Como objetivo secundario se comparó la percepción de la calidad de vida de los pacientes con inmunodeficiencias primarias mayores de 6 años con la de sus familiares, también se evaluó la relación entre la calidad de vida y las siguientes variables: edad al momento del diagnóstico, retraso en el diagnóstico, concentraciones séricas promedio "preinfusión" de IgG en el último año y bronquiectasias.

MÉTODOS

Diseño y ubicación del estudio

Realizamos un estudio transversal analítico para comparar la calidad de vida de pacientes con inmunodeficiencias primarias por defecto en la producción de anticuerpos *versus* individuos sanos. Aplicamos el instrumento en pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria atendidos en el Servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría en la Ciudad de México y en la Unidad Médica de Alta Especialidad 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Monterrey, Nuevo León, así como en niños clínicamente sanos de una escuela pública de la zona sur de la Ciudad de México, seleccionada por la conveniencia para recolectar los datos. El protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación y por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Pediatría.

Sujetos

Se incluyeron 28 pacientes con diagnósticos de agammaglobulinemia ligada al X, agammaglobulinemia autosómica recesiva, inmunodeficiencia común variable e hipogammaglobulinemia con síndrome de hiper-IgM diagnosticados de acuerdo con los criterios de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias.³⁸ Se excluyeron pacientes o padres que no supieran leer y escribir y aquellos que no tuvieran el español como lengua materna, así como aquellos pacientes que tuvieran complicaciones como neoplasias y otras enfermedades crónicas durante el período de inclusión en el estudio. Se incluyeron niños clínicamente sanos como controles, previa autorización del director de la escuela y permiso de sus tutores, de una escuela pública al sur de la Ciudad de México. Para la inclusión en el estudio se solicitó la firma de consentimiento informado a los padres de controles y pacientes, así como

la de consentimiento informado a controles y a pacientes de 9 años y mayores antes de ser aplicado el cuestionario para evaluar la calidad de vida.

La calidad de vida fue medida con la versión en español del PedsQL validada en la población mexicana. A los pacientes mayores de 5 años se les aplicó el cuestionario acorde con su edad en la modalidad de autoaplicación; asimismo, se aplicó el cuestionario al padre o tutor que lo acompañaba. Para los menores de 5 años se aplicó el cuestionario (también en la modalidad de autoaplicación) a padres o tutores. Durante el llenado del cuestionario todos contaron con asistencia de personal capacitado.

La información sobre diagnóstico, edad de diagnóstico, tiempo de retraso al diagnóstico, concentraciones séricas de IgG (mg/dL) preinfusión del último año e incidencia de bronquiectasias fue obtenida del expediente clínico.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para los datos demográficos de la población estudiada. La diferencia de la puntuación de PedsQL se determinó por la prueba de t de Student. La relación entre las variables demográficas y clínicas con los puntajes de calidad de vida fue analizada primero de manera individual. Posteriormente se analizaron, mediante un modelo de regresión lineal múltiple, incorporando las variables en un procedimiento automatizado de "stepwise" basado en la comparación de valores del AIC (*Akaike Information criteria*). Cuando no se observaron resultados significativos se realizó el análisis de poder estadístico *post hoc*. Todos los análisis de datos fueron realizados en el paquete estadístico comercial JMP10 de SAS Institute, Inc.

RESULTADOS

Se incluyeron 28 pacientes con deficiencia grave de anticuerpos, 19 con agammaglobulinemia ligada al X (XLA), 1 con agammaglobulinemia autosómica recesiva, 2 con hipogammaglobulinemia con síndrome de hiper-IgM y 6 con inmunodeficiencia común variable. La mediana de edad de los pacientes participantes fue de 5 años y 5 meses, el paciente menor fue de 2 años 7 meses y el mayor de 17 años 7 meses.

Se incluyeron 50 controles clínicamente sanos. La edad promedio de los controles fue de 8 años 2 meses con una desviación estándar de 1 año 7 meses; la edad mínima fue de 6 años y la máxima de 11 años.

El promedio de edad al diagnóstico fue de 6 años con 3 meses, con una desviación estándar (DE) de 3 años 6 meses. La mediana del retraso en el diagnóstico fue de 3 años 3 meses, con un rango intercuartil de 5 años 6 meses, con un valor mínimo de 1 mes y máximo de 10 años 8 meses. Con respecto a la edad en la primera infección grave la mediana fue de 1 año, con un rango intercuartil de 2 años 11 meses, con un valor mínimo de 5 meses y máximo de 10 años.

El promedio de calidad de vida para los pacientes fue de 74.1 (DE $\pm$ 13.8) y de 83.3 (DE $\pm$ 10.1) para los controles; esta diferencia de 9.2 puntos fue estadísticamente significativa ($p = 0.005$). El promedio del funcionamiento físico fue de 77.4 (DE $\pm$ 15.3) para los pacientes y de 85.2 (DE $\pm$ 9.9) para los controles, la diferencia fue de 7.8 puntos ($p = 0.024$). El promedio del funcionamiento psicosocial fue de 72.3 (DE $\pm$ 14.6) para los pacientes y de 82.2 (DE $\pm$ 11.2) para los controles, la diferencia (9.9 puntos) fue estadísticamente significativa ($p = 0.004$) (Cuadro 1). No se encontró correlación entre la percepción de los pacientes y la de los padres (Cuadros 2 y 3). De los 26 casos

Cuadro 1. Comparación de puntajes de la escala del PedsQL* entre los niños con inmunodeficiencias primarias y controles sanos

	Inmunodeficiencias primarias (n = 28)	Control (n = 50)	p ¹
Calificación total ²	74.1 ± 13.8	83.3 ± 10.1	0.005
Funcionamiento físico ²	77.4 ± 15.3	85.2 ± 9.9	0.024
Funcionamiento psicosocial ²	72.3 ± 14.6	82.2 ± 11.2	0.004

*Inventario de calidad de vida pediátrica.

¹Prueba t de Student.

²Media ± desviación estándar.

Cuadro 2. Correlación entre la percepción de los pacientes y la de los padres en los puntajes de la escala del PedsQL*

	r ¹	p
Calificación total	0.17 (-0.23, 0.53)	0.397
Funcionamiento físico	0.05 (-0.34, 0.43)	0.811
Funcionamiento psicosocial	0.19 (-0.22, 0.54)	0.358

*Inventario de calidad de vida pediátrica.

n=26; dos pacientes fueron excluidos por ser menores de 5 años.

¹Coeficiente de correlación de Pearson.

Cuadro 3. Correlación entre los dominios de la escala del PedsQL* en niños con inmunodeficiencias primarias y en su cuidador

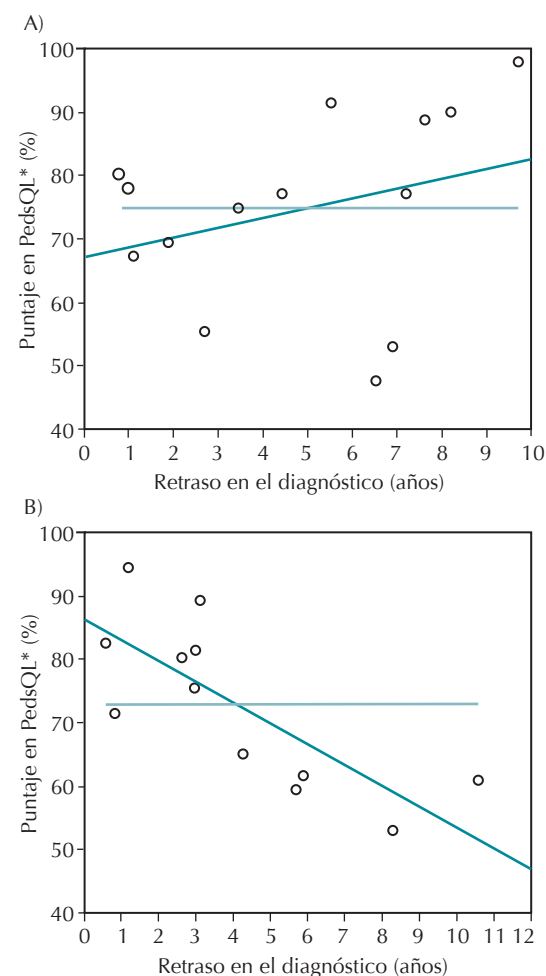
Dominio	Niño	Cuidador
Total-físico	0.884 (0.756, 0.947)	0.803 (0.602, 0.908)
Total-psicosocial	0.965 (0.923, 0.985)	0.953 (0.897, 0.979)
Físico-psicosocial	0.732 (0.480, 0.872)	0.585 (0.255, 0.793)

*Inventario de calidad de vida pediátrica.

comparados se encontró que en 6, la percepción de la calidad de vida fue similar entre padres y pacientes, en 10 casos fue mejor la percepción de los pacientes comparada con la de los padres y en los 10 restantes fue peor la percepción de los pacientes que la reportada por los padres.

Se analizó la relación entre calidad de vida, años de retraso en el diagnóstico y presencia de com-

plicaciones mediante un modelo lineal múltiple. Por el procedimiento de *stepwise* obtuvimos un modelo que consiste en las variables tiempo de retraso en el diagnóstico y presencia de complicaciones pulmonares; la interacción de estas dos fue marginalmente significativa ($p = 0.054$) (Figura 1). Como la interacción resultó significativa el modelo fue interpretado como dos



A) Niños con inmunodeficiencia primaria sin complicación pulmonar; B) Niños con inmunodeficiencia primaria y complicación pulmonar.

*Inventario de calidad de vida pediátrica.

Figura 1. Efecto del retraso del diagnóstico de inmunodeficiencia primaria en niños sin y con complicación pulmonar.

modelos de regresión lineal simple en los que la variable de desenlace es el puntaje total de PedsQL y la variable independiente es tiempo de retraso en el diagnóstico en dos grupos de niños: uno con complicaciones pulmonares y otro sin ellas (Cuadro 4). En los niños sin complicación pulmonar no se observó asociación entre el tiempo de retraso del diagnóstico y el puntaje de PedsQL; sin embargo, en el caso de los niños con bronquiectasias hubo una asociación altamente significativa ($p = 0.003$) con el tiempo de retraso en el diagnóstico. De acuerdo con el modelo si un niño tiene una complicación pulmonar, cada año de retraso en el diagnóstico repercute en la disminución de 2.8 puntos porcentuales en su calidad de vida; mientras que si el niño no tiene complicación pulmonar el retraso en el diagnóstico no repercute en la puntuación del PedsQL de manera significativa (Figura 1).

DISCUSIÓN

En este estudio se observó, como era de esperarse, que la calidad de vida de los pacientes con inmunodeficiencia primaria es menor que la de niños sanos de edades similares. Encontramos también que no existe correlación entre la percepción que tienen los padres y los propios pacientes con respecto a su calidad de vida. Esto puede deberse a que el instrumento, que no está diseñado específicamente para evaluar la calidad de vida en pacientes con inmunodeficiencia primaria, no evalúa objetivamente cómo la inmunodeficiencia afecta la calidad de vida de estos pacientes y, por supuesto, la diferente percepción que tienen padres y enfermos de cómo la enfermedad está afectando sus vidas.

Asimismo, se encontró diferencia entre la calidad de vida en los pacientes con complicaciones pulmonares (bronquiectasias) y los que no las tenían. Como se podría esperar, la calidad de vida fue menor en el grupo con complicaciones; aunque esto no resultó estadísticamente significativo en nuestro estudio. No obstante, cuando buscamos interacciones entre el retraso en el diagnóstico, las bronquiectasias y la calidad de vida encontramos que esta última tiende a disminuir de forma clara y estadísticamente significativa en el grupo de pacientes con complicaciones pulmonares. Existió una disminución de 2.8 puntos porcentuales de la escala utilizada por cada año que se retrasó el diagnóstico; mientras que en el grupo de pacientes sin complicaciones no hubo una tendencia clara de disminución de la calidad de vida cuando se prolongaron los años de retraso en el diagnóstico. Este fenómeno se explica debido a que los pacientes sin complicaciones, gracias al tratamiento sustitutivo con gammaglobulina intravenosa, pueden volver a tener una vida casi normal a diferencia de los pacientes con bronquiectasias en quienes el tratamiento para mantenerlos libres de síntomas, infecciones y hospitalizaciones suele ser más complicado, lo que repercute en su calidad de vida.

Este es el primer estudio que analiza la calidad de vida en pacientes con inmunodeficiencia primaria en México. Nuestros hallazgos son muy similares a los informes de los pocos estudios que existen en otros países. En un estudio similar al nuestro, en el que se midió la calidad de vida con el cuestionario PedsQL en 25 pacientes con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X

Cuadro 4. Modelos lineales para estimar el efecto del retraso de diagnóstico de inmunodeficiencia primaria en niños sin y con complicación pulmonar

Característica del niño	Coefficiente de regresión (error estándar)	Valor de t	Valor de p	R ²
Sin complicación pulmonar	1.51 (1.38)	1.09	0.296	0.09
Con complicación pulmonar	-3.28 (0.86)	-3.83	0.003	0.59

en Italia y se comparó con niños sanos y con pacientes con enfermedades reumatológicas, se reportó una calidad de vida menor en los pacientes con enfermedades reumatológicas (72.1 puntos), seguida por la de pacientes con agammaglobulinemia (75.8 puntos), en comparación con los niños sanos (86.8 puntos); hubo una asociación significativa entre la percepción de los pacientes y la de los padres.²⁵ A diferencia de otras enfermedades crónicas como el asma o la diabetes en las inmunodeficiencias primarias, a pesar de que son afecciones crónicas y que frecuentemente ya tienen complicaciones al momento del diagnóstico, no es común encontrar informes de calidad de vida; salvo en algunos ensayos clínicos que comparan opciones de tratamiento sustitutivo. Debido a que los pacientes incluidos en el estudio ya estaban diagnosticados y en tratamiento no contamos con una medición de la calidad de vida basal; es decir, antes del inicio del tratamiento o en el momento del diagnóstico (aunado a que sólo realizamos una medición de calidad de vida para cada paciente). Todo esto se debe tomar en cuenta al analizar las correlaciones entre la calidad de vida y las diferentes variables analizadas como edad al diagnóstico, retraso en el mismo, presencia de complicaciones pulmonares y concentraciones promedio de IgG en el último año. Cuando se habla de algo tan complejo como la calidad de vida, influenciada por múltiples factores físicos, emocionales, sociales y familiares, no es fácil encontrar una correlación estadísticamente significativa con una sola variable.

CONCLUSIONES

Consideramos necesario incluir a la medición de la calidad de vida como parte de las herramientas para evaluar el estado de salud de los pacientes con inmunodeficiencia primaria, así como para el seguimiento durante su tratamiento y vigilancia; esto con el fin de incidir, con el diagnóstico y tratamiento oportunos no sólo en la reducción del número de infecciones, hospitalizaciones y

complicaciones, sino también en la mejoría de la calidad de vida de nuestros pacientes, con datos objetivos para demostrarlo. Esto debería de implicar que en un futuro cercano se diseñe un instrumento específico de medición de la calidad de vida de los pacientes con inmunodeficiencias primarias.

REFERENCIAS

1. Immune Deficiency Foundation. Treatment Experiences With Preferences of Patients With Primary Immune Deficiency Diseases: First National Survey. Towson, MD: Immune Deficiency Foundation; 2003
2. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2011;2:54.
3. Boyle JM, Buckley RH. Population Prevalence of Diagnosed Primary Immunodeficiency Diseases in the United States. *J Clin Immunol* 2007;27:497-502.
4. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1161-78.
5. Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M et al. for the Latin American Group for Primary Immunodeficiency Diseases. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: the second report of the LAGID registry. *J Clin Immunol* 2007;27:101-8.
6. National Institutes of Health. Primary immunodeficiency. Bethesda, MD: US dept of Health and Human Services, National Institute of Child Health and Human development. 1999; Publication 99-4149.
7. Nowak-Węgrzyn A, Lederman HM. Supply, use, and abuse of intravenous immunoglobulin. *Curr Opin Pediatr* 1999;11:533-9.
8. Lemieux R, Bazin R, Neron S. Therapeutic intravenous immunoglobulins. *Mol Immunol* 2005;42:839-48.
9. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, et al. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995;273:408-12.
10. Berger M. Principles of and Advances in Immunoglobulin Replacement Therapy for Primary Immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin N Am* 2008;28:413-37.
11. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:525-53.

12. Pane S, Solans M, Gaité L, et al. Instrumentos de calidad de vida relacionada con la salud en la edad pediátrica. Revisión sistemática de la literatura: actualización. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Barcelona, Enero; 2006.
13. Eiser C, Morse R. A review of measures of quality of life for children with chronic illnesses. *Arch Dis Child* 2001;84:205-11.
14. Clarke SA, Eiser C. The measurement of health-related quality of life (QOL) in paediatric clinical trials: a systematic review. *Health and Quality of Life Outcomes* 2004;2:66.
15. Varni JW, Burwinkle TM, Lane MM. Health-related quality of life measurement in pediatric clinical practice: An appraisal and precept for future research and application. *Health and Quality of Life Outcomes* 2005;3:34.
16. Varni JW, Limbers CA. The Pediatric Quality of Life Inventory: Measuring Pediatric Health-Related Quality of Life from Perspective of Children and Their Parents. *Pediatr Clin N Am* 2009;56:843-63.
17. Scientific Advisory Committee of the Medical Outcomes Trust. Assessing health status and quality-of-life instruments: Attributes and review criteria. *Quality of Life Research* 2002;11:193-205.
18. Eiser C, Jenney M. Measuring Quality of Life. *Arch Dis Child* 2007;92:348-350.
19. Price V, Klaassen R, et al. Measuring disease-specific quality of life in rare populations: a practical approach to cross-cultural translation. *Health and Quality of Life Outcomes* 2009;7:92.
20. Zebracki K, Palermo TM, Hostoffer R, Duff K, Drotar D. Health-related quality of life of children with primary immunodeficiency disease: a comparison study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:557-561.
21. Gardulf A, Borte M, Ochs HD, Nicolay U; Vivaglobin Clinical Study Group. Prognostic factors for health-related quality of life in adults and children with primary antibody deficiencies receiving SCIG home therapy. *Clin Immunol* 2008;126:81-8.
22. Nicolay U, Kiessling P, Berger M, et al. Health-related quality of life and treatment satisfaction in North American patients with primary immunodeficiency diseases receiving subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Clin Immunol* 2006;26:65-72.
23. Nicolay U, Haag S, Eichmann F, Herget S, Spruck D, Gardulf A. Measuring treatment satisfaction in patients with primary immunodeficiency diseases receiving lifelong immunoglobulin replacement therapy. *Qual Life Res* 2005;14:1683-91.
24. Mozaffari H, Pourpak Z, Pourseyed S, et al. Health-related quality of life in primary immune deficient patients. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2006;5:23-7.
25. Soresina A, Nacinovich R, Bomba M, et al. The quality of life of children and adolescents with x-linked Agammaglobulinemia. *J Clin Immunol* 2009;29:501-7.
26. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability and validity. *Amb Paediatr* 2003;3:329-341.
27. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care* 1999;37:126-39.
28. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care* 2001;39:800-12.
29. Jiménez I, Correa Y, Berrón R, et al. Gammaglobulina en el tratamiento de inmunodeficiencias humorales. *Alergia, Asma e Inmunología pediátricas* 2000;9:50-56.
30. Modell V. The impact of physician education and public awareness on early diagnosis of primary immunodeficiencies. *Immunol Res* 2007;38:43-47.
31. Bernatowska E, Mikoluc B, Krzeski A, et al. Chronic rhinosinusitis in primary antibody immunodeficient patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70:1587-92.
32. Garcia J, Vendrell M, Alvarez A, et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *International Immunopharmacology* 2004;4:745-53.
33. Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:1001-4.
34. Berlucchi M, Soresina A, Redaelli LO, et al. Sensorial Hearing Loss in Primary Antibody Deficiency Disorders. *J Pediatr* 2008;153:293-96.
35. García ML, Camacho R, Ortega JA, et al. Registro de inmunodeficiencias primarias en pacientes mexicanos en una institución de tercer nivel: experiencia de 30 años. *Alergia, Asma e Inmunología pediátricas* 2000;11:48-66.
36. Buckley R. Primary Immunodeficiency diseases: Dissectors of the immune system. *Immunol Rev* 2002;185:206-219.
37. Buckley RH. Breakthroughs in the understanding and therapy of Primary Immunodeficiency. *Pediatr Clin North Am* 1994;41:665-90.
38. Diagnostic criteria for PID. European Society for Immunodeficiencies. Disponible en: <http://www.esid.org/clinical-diagnostic-criteria-for-pid-73-0>.