

SÍNDROME DE INFECCIÓN RECURRENTE. CONCEPTOS RELACIONADOS A SU DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN.

Miguel Ángel Díaz Osorio*

RESUMEN

Con este artículo se pretende adentrar en la definición y características de las infecciones a repetición desde la configuración del Síndrome de Infección Recurrente (SIR). Este SIR es considerado como la interacción entre los individuos y los agentes patógenos que se encuentran en el ambiente en donde se vive, por lo que su expresión va a depender de ciertos factores, tanto del huésped, como del mismo ambiente. El SIR se clasifica en dos variantes principales, el Síndrome de Infección Recurrente Normal SIRN, conocido por ser un proceso benéfico dentro del desarrollo y maduración del sistema inmunológico y el Síndrome de Infección Recurrente Anormal SIRA, como la evidencia de una mayor susceptibilidad hacia las infecciones causado por una inmunodeficiencia primaria o secundaria. Además, se tratan algunos aspectos clínicos de cada una de las variantes del SIR, como del SIRA y se da alusión a ciertos tópicos iniciales para su diagnóstico.

Palabras clave: Síndrome de Infección Recurrente, Síndrome de Infección Recurrente Anormal, inmunodeficiencias.

ABSTRACT

This article treats the definition and characteristics of the infections to repetition from the configuration of the Recurrent Infection Syndrome (RIS). This RIS is considered as the interaction between the individuals and the pathogenic

* Bacteriólogo y Laboratorista Clínico, Estudiante de Maestría en Biología Molecular y Biotecnología. Grupo de Investigación en Salud Respiratoria. Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas. Universidad de Pamplona.

agents who are in the environment where they live, the expression of RIS depends on certain factors, as much the guest, as the environment. The RIS is classified in two main variants, the Normal Recurrent Infection Syndrome (NRIS), is known as a beneficial process within the development and maturation of the immunological system and the Abnormal Recurrent Infection Syndrome (ARIS), as the evidence of a great susceptibility towards the infections caused by a primary or secondary immunodeficiency. In addition, some clinical aspects are treated in each one of variants the SIR, as well as the SIRA, and it reference to certain initial topics for its diagnostic.

Key words: Recurrent Infection Syndrome, Abnormal Recurrent Infection Syndrome, immunodeficiencies.

1. INFECCIONES A REPETICIÓN

Durante la infancia, las infecciones a repetición son consideradas una de las primeras causas que generan múltiples consultas tanto al médico como al especialista. Estas infecciones son debidas a múltiples factores que condicionan en el individuo un estado de predisposición facilitando la presentación de los episodios infecciosos. Por lo tanto, si preguntamos ¿Cuántas infecciones son “normales” en la infancia? sería un poco difícil de responder (ONUMA, 1999).

Sin embargo, para dar una respuesta, debemos conocer de antemano que el desarrollo del sistema inmune se da desde el mismo momento en que nace el niño hasta finalizar el periodo escolar. Por eso, varios autores sobre el tema consideran que un niño puede padecer hasta seis infecciones respiratorias virales por año durante los 3 a 5 años de vida (WASSERMAN, 1999). Otros, hacen referencia entre 6 a 10 episodios infecciosos leves por año en las vías respiratorias de lactantes, disminuyendo este número gradualmente a medida que avanza la edad hasta un promedio de 3

a 4 eventos por año en la etapa de adolescente (GREEN, 1991; OZOG, 1989) Además, desde los estudios de Geppert, McCorkle y cols. se ha estimado que un niño puede llegar a padecer hasta 100 infecciones en sus primeros 10 años de vida (GEPPERT, 1958; Mc CORKLE, 1955). Como se ha visto, la frecuencia es variable, dependiendo en sí de los factores predisponentes, tanto en el individuo como en el ambiente expuesto, lo que llega a condicionar los episodios infecciosos.

Esta alta frecuencia –normal- de infecciones que se presenta en los infantes es explicada por un concepto fisiológico, conocido como inmadurez inmunológica, en donde el organismo es incapaz de desencadenar una respuesta inmune adecuada ante los estímulos del mundo exterior. Esta alta frecuencia referida como –normal- es porque cada niño durante su crecimiento debe adquirir una inmunidad suficiente hacia un gran número de microorganismos, lo cual es necesario para la conservación de su salud durante la vida adulta. Esta inmunidad es lograda por

medio del contacto con los agentes infecciosos en las enfermedades que se padecen, ya sea con sintomatología mínima o moderada, como también, por las vacunas que se aplican en la infancia lo que llega a estimular el desarrollo y maduración del sistema inmunológico. (COLLET, 1991; GARCÍA, 1999).

En algunos casos, estas infecciones a repetición toman un curso y desenlace desfavorables para el individuo que las padece, debido a un comportamiento inusual tanto por la frecuencia (recurrencia) como por la gravedad y severidad de los episodios infecciosos, al comprometer de una manera importante la salud y calidad de vida de los pacientes. En este tipo de casos lo que sucede es que el individuo posee una respuesta inmune insuficiente, conllevando una mayor susceptibilidad contra los agentes infecciosos a los que se encuentra expuesto, originado ya sea por trastornos estructurales o funcionales del mismo (GARCÍA, 1999). Debido a la presencia de estos casos, es de gran interés prestar atención a este tipo de individuos que muestran una mayor susceptibilidad hacia las infecciones, principalmente por el deterioro progresivo que se genera en la salud, lo que obliga a un número alto de consultas, hospitalizaciones repetidas, requerimiento de gran cantidad de fármacos (antibióticos), en ciertos casos simultáneos y por largos periodos para controlar las infecciones, el desencadenamiento de secuelas, el ausentismo tanto laboral como escolar y las muertes prematuras; factores de importancia en la vida social de las personas. (SALGADO, 1996)

Prestando atención a lo anterior, se ha hecho necesaria la caracterización de este tipo de condiciones patológicas tanto en la clínica como en el laboratorio, además de la implementación de programas que estén enfocados a determinar la causa u origen de estas infecciones, como también del correcto manejo clínico que se les debe prestar, siempre y cuando se tenga en cuenta la participación del cuerpo médico y de las ayudas paraclínicas para tal fin (GARCÍA, 1995(A)).

Para tener una idea del manejo de este tipo de enfermedades, y determinar cuando estas infecciones tienen un comportamiento normal o inusual en la presentación de sus episodios, es necesario conocer sobre los aspectos clínicos y de laboratorio, y criterios de selección concernientes a la definición de estas infecciones recurrentes, las cuales se han designado y caracterizado dentro del síndrome de Infección Recurrente (SIR). Para esta entrega no se comentan los aspectos de laboratorio.

2. SÍNDROME DE INFECCIÓN RECURRENTE (SIR)

Inicialmente el Síndrome de Infección Recurrente (SIR) se manifiesta como un proceso por lo general subclínico o asintomático en individuos que están en contacto permanente con agentes infecciosos que se encuentran en el ambiente (GARCÍA, 1995(A)). Esta repetida interacción con antígenos va a permitir el desarrollo de inmunidad en individuos normales o a desencadenar en enfermedades graves en pacientes susceptibles. Por lo tanto, este SIR se

puede dividir de acuerdo a su comportamiento en los individuos como Síndrome de Infección Recurrente Normal (SIRN) o Síndrome de Infección Recurrente Anormal (SIRA)

2.1 Síndrome de Infección Recurrente Normal (SIRN)

El Síndrome de Infección Recurrente Normal (SIRN) es caracterizado por la presentación de episodios infecciosos a repetición, de corta duración, leves y con frecuencias normales para la región. Tiene una resolución por los mecanismos homeostáticos e inmunológicos del individuo, responden bien a terapia general y ambulatoria, por lo general no requieren antibioticoterapia ni hospitalización para su control. Además, los episodios infecciosos no comprometen el desarrollo y crecimiento del individuo, ni dejan secuelas. Este síndrome es causado generalmente por virus que comprometen al sistema respiratorio y digestivo, y en ciertos casos por bacterias corrientes como *Escherichia coli*, *Shigella spp*, *Salmonella spp*, entre otras (SALGADO, 1996; GARCÍA, 1995(B)). Por lo tanto, se ha llegado a considerar normal por la generación de un desarrollo fisiológico en la maduración del sistema inmune, lo que promueve la creación de memoria inmunológica contra una variedad de microorganismos, algo muy importante en el proceso de defensa contra las infecciones (GARCÍA, 1999).

2.2 Síndrome de Infección Recurrente Anormal (SIRA)

El desarrollo normal del sistema inmunológico requiere de un contacto

previo con antígenos del medio ambiente para aprender a generar respuestas efectivas durante la vida adulta. Sin embargo, existen ciertos individuos con trastornos funcionales o estructurales (REGELMANN, 1982) que generan una mayor susceptibilidad o una respuesta inusual hacia las infecciones a repetición, lo cual está configurado en el Síndrome de Infección Recurrente Anormal. En este caso, el cual es muy particular, la frecuencia y duración de los cuadros infecciosos es mucho mayor, al igual que la gravedad de las manifestaciones clínicas, con intervalos asintomáticos entre los episodios infecciosos inferiores a los de un individuo inmunocompetente. En adición, como el compromiso clínico es más severo, se requiere de tratamiento antimicrobiano extenso, con múltiples fármacos y en ocasiones la necesidad de intervenciones quirúrgicas. Este hecho origina daño tisular y afectación de órganos, lo que promueve secuelas y alteraciones en el desarrollo y crecimiento de los pacientes. Las causas que generan este síndrome se deben principalmente a agentes bacterianos y microorganismos oportunistas. (GARCÍA, 1999; GARCÍA, 1995(B); WOOD, 1989).

2.2.1 Clasificación del SIRA

De acuerdo a su origen, el SIRA se puede clasificar dependiendo de si existe o no un compromiso del sistema inmunológico en los individuos. El SIRA de origen inmunológico es debido a la expresión de una inmunodeficiencia primaria (IDP) o una inmunodeficiencia secundaria (IDS) ((KAVANAUGH, 1994), mientras que el SIRA de origen no inmunológico es promovido por altera-

ciones estructurales (anatómicas) o funcionales en el paciente (GARCÍA, 1995(A); WORONIEKA, 2000).

2.2.1.1 SIRA no Inmunológico

Dentro de la clasificación del SIRA no inmunológico hay que tener en cuenta tres formas clínicas de presentación del síndrome, con especial relación a los órganos comprometidos: las infecciones localizadas, las infecciones que comprometen cavidades y las infecciones diseminadas (SALGADO, 1996).

- En las infecciones localizadas lo común es observarse la presencia de infecciones, por lo general bacterianas en un mismo órgano o sitio anatómico, esto conduce a pensar en una alteración estructural o funcional en el paciente, pudiendo ser: fístulas traqueoesfágicas y de líquido cefalorraquídeo exterior, estenosis congénita de un bronquio, reflujo gastroesofágico patológico o cuerpo extraño predisponente como válvulas y sondas uretrales e implantes osteoarticulares. En estos casos, la respuesta al tratamiento es adecuada, pero después de un periodo corto hay recaída, lo que ocasiona a largo plazo lesión tisular local. Aquí, el manejo clínico se enfocará a la corrección de los factores predisponentes y al control de las infecciones con antibioticoterapia de acuerdo al diagnóstico microbiológico realizado (CHEN P, 1991; CHEN CH, 1997; GARCÍA, 1999).
- Cuando hay infecciones repetitivas que pueden llegar a afectar algún epitelio como el del aparato digestivo,

respiratorio, genital o urinario, se puede estar pensando en un SIRA con compromiso de cavidades, las cuales están asociadas a mucoviscidosis, síndrome de la cilia inmóvil, anomalías congénitas (fibrosis quística) y en especial las alergias, enfermedades destacadas dentro de las causas de SIRA por su alta prevalencia en la población (BOUCRE, 1994; BECKER, 1991; DIAZ, 2006).

- En el caso del SIRA diseminado, las infecciones llegan a tener una mayor severidad debido al compromiso de varios órganos del paciente en repetidas ocasiones. Esto es provocado por la diseminación de los agentes patógenos por vía hematológica o linfática causando bacteriemia o sepsis. Existen ciertos factores predisponentes como los defectos cardíacos congénitos, válvulas cardíacas artificiales, derivaciones cardíacas y catéteres venosos centrales que llevan a la presentación de esta forma clínica de SIRA. Sin embargo, también se ha sugerido la presencia de defectos inmunológicos de base para su padecimiento (SALGADO, 1996; GARVEY, 1980).

2.2.1.2 SIRA inmunológico

La manifestación de un SIRA inmunológico puede estar condicionada a la presencia de una inmunodeficiencia primaria o una inmunodeficiencia secundaria.

Cuando se habla de **inmunodeficiencia secundaria** se hace referencia a una condición clínica en donde hay una mayor susceptibilidad de los indivi-

duos hacia las infecciones recurrentes. En este caso, inicialmente los pacientes tienen un sistema inmunológico intacto, pero durante o después de la presencia de una enfermedad primaria ya sea sistémica, focal, o por factores externos, se originan defectos permanentes o transitorios subyacentes en las defensas inmunológicas del huésped. Entre las enfermedades o factores externos que pueden generar este compromiso se encuentran: prematuridad y recién nacidos, drogas citotóxicas-radiaciones (agentes inmunosupresores), enfermedades infecciosas (VIH, citomegalovirus, infección bacteriana), enfermedades hereditarias y metabólicas (malnutrición, diabetes), enfermedades infiltrativas y hematológicas (Sarcoidosis y leucemias), alteración de la flora normal (antibióticos), trauma, cirugías y quemaduras.

Dentro de las IDS las comunes en nuestro medio son la infección por VIH y la malnutrición, éste último debido a la deficiencia de proteínas, calorías, vitaminas o minerales lo cual es más frecuente en los niños de países en desarrollo y que a su vez los hace vulnerables a infecciones recurrentes. (Montoya, 2004).

Los agentes patógenos encontrados en estas deficiencias pueden ser de cualquier tipo, siendo más comunes las infecciones a repetición por microorganismos corrientes para el órgano o tejido afectado, como también las infecciones severas por gérmenes oportunistas. Cabe resaltar, que estas deficiencias secundarias son más comunes y frecuentes que las primarias. (GARCÍA, 1995(A), GIRALDO CASTELLANO, 1999).

Las **inmunodeficiencias primarias** comprenden un gran grupo de enfermedades congénitas o hereditarias que causan defectos en los genes que expresan o codifican para las proteínas que cumplen funciones dentro la respuesta inmune. Pueden deberse a la alteración de un solo gen, ser poligénicas o pueden representar la interacción de determinadas características genéticas y factores ambientales o infecciosos (BONILLA, 2003). Estas enfermedades se presentan principalmente como un SIRA, pero en algunos casos pueden haber manifestaciones menos comunes como autoinmunidad y cáncer. (Enríquez, 2005)

Gracias al *programa de Detección y Manejo del Síndrome de Infección Recurrente-SIR* del Grupo de Inmunodeficiencias Primarias de la Universidad de Antioquia, que desde su comienzo en agosto de 1994 y hasta Marzo de 2005 ha permitido el diagnóstico fenotípico de inmunodeficiencia primaria en 115 individuos tanto en el departamento de Antioquia como a nivel nacional, con la respectiva instauración del tratamiento adecuado y oportuno en 96 de ellos (Enríquez, 2005). Este tratamiento es muy necesario, ya que los pacientes con esta deficiencia padecen generalmente de infecciones con un curso prolongado, una severidad y compromiso inesperado y microorganismos inusuales u oportunistas, al igual que una historia con neumonías, meningitis, sepsis, osteomielitis, artritis séptica y abscesos lo que ocasiona en la mayoría de la veces secuelas tanto orgánicas como psicoafectivas en los pacientes (GARCÍA, 1997).

Por otro lado, teniendo en cuenta el componente celular o molecular básico afectado en las enfermedades, las deficiencias se pueden dividir en: deficiencia humoral específica, deficiencia en la inmunidad celular específica, deficiencia en la actividad de células fagocíticas y deficiencia del sistema del complemento. (LAGID, 1997; COOPER, 1993).

“En este tipo de deficiencias, la etiología de los agentes infecciosos presentados son más selectivos y específicos dependiendo en si del componente inmunológico afectado. Por ende, se han agrupado de la siguiente manera:

- Deficiencia humoral específica: Son las más comunes de las IDP, se pueden presentar desde deficiencias severas de todas las inmunoglobulinas a deficiencias leves pero relevantes clínicamente. Los cuadros infecciosos son de tipo bacteriano, principalmente microorganismos extracelulares y capsulados que afectan con frecuencia el tracto respiratorio superior e inferior, sistema digestivo, la piel, huesos y articulaciones.
- Deficiencia en la inmunidad celular específica: Se caracteriza por el anormal desarrollo y función de las células T. Generalmente en este tipo de deficiencia se presentan infecciones por microorganismos intracelulares, como virus, bacterias, microbacterias, hongos, protozoos o agentes oportunistas, que afectan piel, tejidos y mucosas. Así mismo, existe la predisposición a contraer malignidades de tipo linfóide en deficiencias graves de la inmunidad celular. Las in-

fecciones se presentan, por lo general en los primeros seis meses de vida.

- Defectos en las células fagocíticas: En este caso son las deficiencias más, las infecciones son provocadas por microorganismos catalasa positivos y oportunistas como *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Torulopsis glabrata*, *Pseudomonas cepacea*, bacilos Gram negativos aerobios, *Serratia marcescens*. La presencia de estos microorganismos revela una alteración en la actividad de los neutrófilos. Las lesiones provocadas son supurativas y/o con poca respuesta inflamatoria, generándose una mala o deficiente cicatrización de las heridas, y afección especialmente en piel, mucosas y tejidos profundos. Estas infecciones comienzan en el primer año de vida, prestando interés a signos clínicos como caída tardía de cordón umbilical (mayor de 20 días), las discromías, fotofobias, eczema crónico, osteomielitis multifocal, sepsis y neumonías supurativas, entre otros.
- Defectos en el sistema complemento: Son las causantes del 5% de las IDP, tienen un componente hereditario de tipo autonómico recesivo, y los microorganismos implicados en esta deficiencia son capsulados especialmente cocos Gram positivos, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae b* o *Neisserias spp*, los cuales pueden estar asociados a enfermedades autoinmunes. En esta deficiencia, el inicio de las infecciones en los pacientes depende del componente del complemento afectado.

- Otras inmunodeficiencias: Existen actualmente alteraciones detectadas en receptores para interleuquinas (ILs) e IFN- γ que configuran inmunodeficiencias como las de la vía IL-12/ IFN- γ . Esta vía es utilizada por los linfocitos Th1 para interactuar con células NK, monocitos y macrófagos, con el objetivo de hacer frente a las infecciones causadas por gérmenes intracelulares. Entre estas deficiencias se encuentran: deficiencias de la cadena p40 de la IL-12, deficiencias del receptor IFN- γ , deficiencias de la cadena β 1 del receptor IL-12.

En general, las infecciones que padecen estos pacientes inmunocomprometidos presentan un pronóstico anormal en cuanto a la respuesta al tratamiento, diseminación y complicaciones" (GARCÍA, 1997; GASPAR, 1997; GARCÍA, 1999; SALGADO, 1996; OLIVARES, 2004; Enríquez, 2004)).

2.2.2 Consideraciones Clínicas en Pacientes con SIRA

Ya hemos visto en gran parte la caracterización del SIR en sus dos grandes variantes: el SIRN y el SIRA. Por lo tanto, cuando se realiza el estudio de un paciente con infecciones a repetición SIR es necesario llevar a cabo el diagnóstico diferencial entre SIRN y SIRA. Figura 1. En este caso, para la evaluación de un paciente con SIRA se requiere de un análisis, tanto clínico, como de laboratorio que permita determinar la existencia de una alteración de tipo inmunológico o no inmunológico. Durante el proceso de evaluación de un paciente con infecciones recurrente es muy importante realizar una historia clí-

nica completa con parámetros que permitan obtener información acerca de los episodios infecciosos padecidos con anterioridad. Los parámetros a considerar son: Edad (inicio de las infecciones), sexo, tiempo de evolución de los episodios infecciosos, sitios anatómicos afectados por las infecciones, tipo de microorganismos, respuesta al tratamiento, presencia de secuelas post-infecciosas, estado nutricional e historia socioeconómica, antecedentes personales y familiares, vacunas recibidas e historia de respuestas anormales secundarias a ellas y signos físicos como (anemia severa, retraso pondoestatural, desarrollo de tejido linfoide, anomalías faciales, malformaciones orgánicas y presencia de infecciones al momento de la del examen) (GARCÍA, 1999; Olivares, 2004). Además, es imprescindible un examen físico exhaustivo para la búsqueda de signos que ayuden al diagnóstico de una enfermedad inmune. Así mismo, para facilitar la detección de una respuesta inusual por parte del paciente, se tienen en cuenta una serie de criterios de selección de anormalidad, los cuales están definidos por el programa de detección y manejo del síndrome de infección recurrente del grupo de inmunodeficiencias primarias de la universidad de Antioquia-Medellín (Montoya, 2000), relacionados con la duración del episodio, su severidad, las características del microorganismo, y la respuesta al tratamiento, que permiten seleccionar de una manera práctica aquellos pacientes con una susceptibilidad mayor hacia las infecciones, considerándolo un "caso sospechoso" de SIRA, pero siempre y cuando cumpla con al menos, tres de los siguientes criterios:

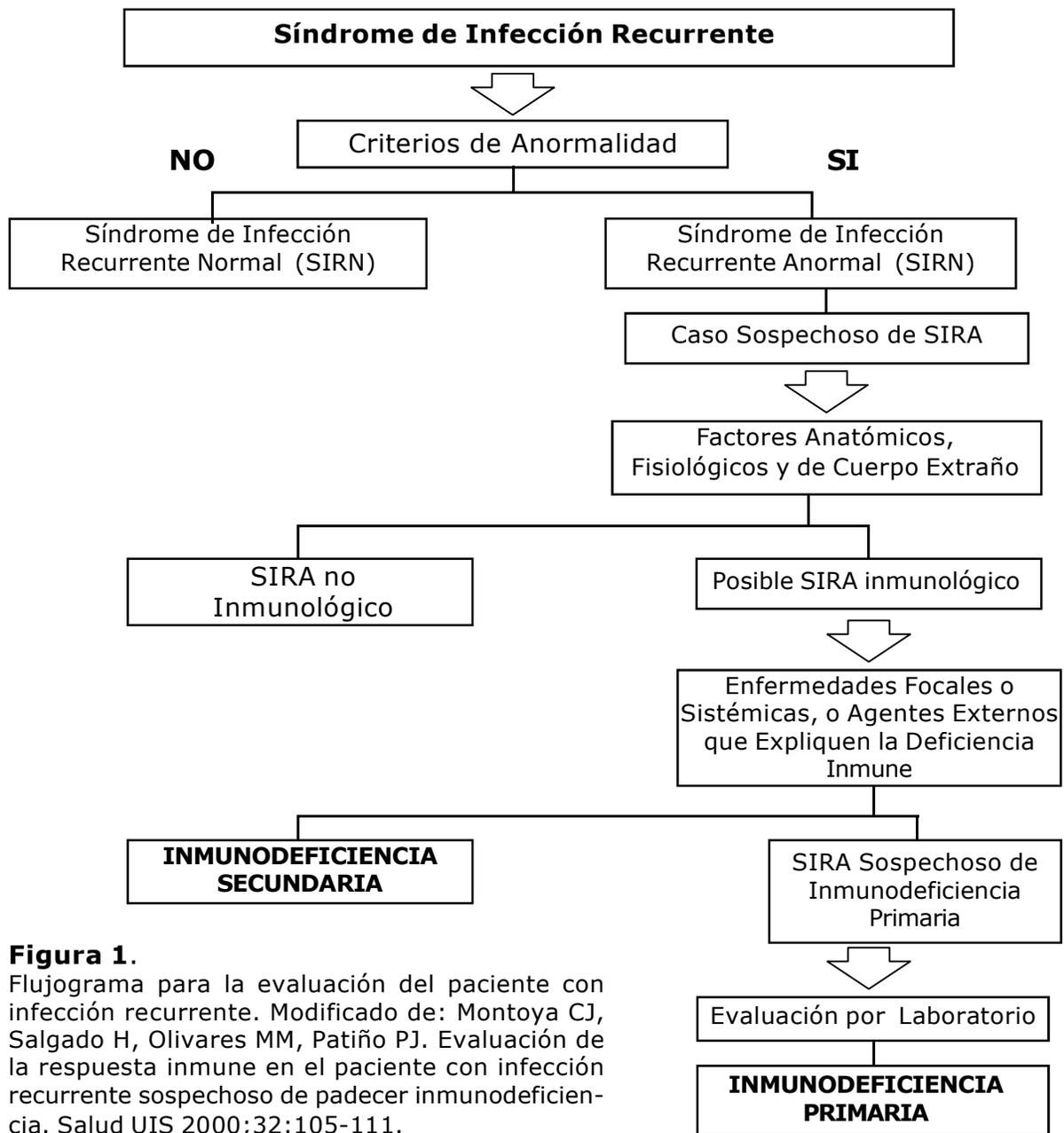


Figura 1. Flujograma para la evaluación del paciente con infección recurrente. Modificado de: Montoya CJ, Salgado H, Olivares MM, Patiño PJ. Evaluación de la respuesta inmune en el paciente con infección recurrente sospechoso de padecer inmunodeficiencia. Salud UIS 2000;32:105-111.

- Dos o más episodios infecciosos, moderados a severos, en los últimos 60 días.
- Tres o más episodios infecciosos en los últimos doce meses, de etiología bacteriana o micótica.
- Antecedente de hospitalización por infecciones severas en los últimos doce meses.
- Prolongación inusual de los episodios infecciosos, de acuerdo con lo establecido para las diferentes enfermedades infecciosas en la literatura es-

pecializada; aparición de secuelas y/o complicaciones.

- Respuesta inadecuada al tratamiento antiinfeccioso de acuerdo con el diagnóstico clínico (o confirmado por el medio paraclínico apropiado, en las localidades que cuenten con este recurso).
- Identificación de un germen oportunista o inusual en la etiología de una entidad.
- Compromiso del sistema hematopoyético (trastornos hematológicos inusuales, severos y/o persistentes en el hemoleucograma, de acuerdo con la edad y la enfermedad del paciente).
- Compromiso del desarrollo pondoestatural o psiconeurológico.
- Presencia de proceso autoinmune asociado a la infección recurrente anormal.
- Presencia de complicaciones secundarias a la aplicación de vacunas vivas.
- Enfermedad de injerto contra hospederio neonatal o después de una transfusión sanguínea.
- Antecedentes familiares de: infección recurrente anormal, neoplasia hematológica, autoinmunidad o muerte en el primer año de vida por infección severa o desconocida

Los casos sospechosos de SIRA seleccionados serán remitidos a evaluación por un protocolo de laboratorio, para la confirmación de alguna alteración de base inmunológica que explique las infecciones a repetición. El estudio de

estos casos sospechosos de SIRA finaliza cuando se determina y esclarece la causa ya sea inmunológica o no inmunológica del SIRA y se define el tratamiento pertinente. (GARCÍA, 1997; MONTOYA, 1999)

Conclusión

Las infecciones recurrentes juegan un papel muy importante en la infancia, principalmente por ser considerados un proceso benigno al estimular el desarrollo y maduración del sistema inmunológico contra las infecciones, lo cual es muy importante en la creación y generación de defensas inmunológicas en el niño para una buena salud en la vida adulta.

Si bien estos episodios infecciosos cuando presentan una frecuencia y severidad inusual en el niño se pueden considerar la expresión de una mayor susceptibilidad hacia los agentes microbianos, teniendo su origen en defectos no inmunológicos como las inmunodeficiencias secundarias o con menor frecuencia a defectos intrínsecos del sistema inmune como las inmunodeficiencias primarias. La importancia de estas infecciones a repetición desde el punto de vista del SIRA radical en su compromiso que tiene en el desarrollo y crecimiento en los niños por la generación de secuelas en los tejidos afectados por las infecciones. Por ende, es de gran interés el conocimiento de este tipo de patologías inmunológicas por parte del profesional del área de la salud para maximizar los servicios médicos y paramédicos en su afán de llegar a un diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado evitando este tipo de problemas en los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

BECKER, S., KOCH, C., PHILIPP, A. "Allergic origin of recurrent middle ear effusion and adenoids in young children". *H N O* 1991, 39, (5), pp.182-184.

BONILLA F, GEHA R. 12. "Primary Immunodeficiency Diseases". *J Allergy Clin Immunol* 2003,111, pp. 571-581.

BOUCRE, RC. *Fibrosis quística*. En: ISEELBACHER, KJ., BRAUNWALD, E., WILSON, JD., MARTIN JB, FAUCI AS, KASPER DL, eds. *Principios de Medicina Interna*. Vol II. New York: Interamericana - McGraw Hill, 1994, pp.1373-1376.

COLLET, JP, BURTIN, P, KRAMER, MS., FLERET, D., BOSSARD, N., DUARNET, T., "Type of day-care setting and risk of repeated infections". *JAMA* 1991 266 pp 1547-1552

CHEN, P., CHANG, M., HSU S. "Gastroesophageal reflux in children with recurrent bronchopulmonary infection". *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1991, 13, pp.16-22.

CHEN, CH., LAI, CL., TSAI, TT. "Foreign body aspiration into the lower airway in Chinese adults". *Chest*, 1997, 112, pp. 129-133.

COOPER, MA., POMMERING, TL., KORANYI, K. "Primary inmunodeficiencias", *Am Fam Physician*. 2003, 68, (10), pp.2001-2008.
Díaz M, Sarrazola M, Orrego J. *Caracterización epidemiológica, clínica y de algunos parámetros inmunológicos del Síndrome de Infección Recurrente (SIR) en niños y adolescentes desplazados a la Ciudad de Cúcuta*. En proceso de publicación.

Enríquez LE, Orrego JC, Franco JL, Montoya CJ, Olivares MM, Salgado H, et al. "Caracterización epidemiológica de pacientes con inmunodeficiencias primarias en el Programa de Detección y Manejo del Síndrome de Infección Recurrente del grupo de Inmunodeficiencias Primarias (Universidad de

Antioquia)". *Revista de Inmunoalergia* 2005; 13(2), pp.142 - 143.

GARCÍA, O D., MONTOYA, CJ., SALGADO, H. GÓMEZ, RD., PTIÑO, PJ. et al. "Sistema de Vigilancia Epidemiológica para el Síndrome de Infección Recurrente Patológica (SIRP)". *Boletín Epidemiológico de Antioquia*, 1995(A), 20, pp. 157-166.

GARCÍA, OD., SALGADO, H. *Síndrome De Infección Recurrente*. En: CORREA, JA., GÓMEZ, JF., POSADA, R. (eds) *Fundamentos De Pediatría*. Tomo V. Corporación para Investigaciones Biológicas. Medellín-Colombia. 1999 pp 2251-22575. 2ed.

GARCÍA, OD., MONTOYA, CJ., SALGADO, H., GÓMEZ, RD., BOTERO, JH., et al. "Detección y manejo de infección recurrente patológica. Estudio piloto, Antioquia 1994-1995". *Boletín Epidemiológico de Antioquia*, 1995(B) 20, pp. 167-171.

GARCÍA, OD., PATIÑO, PJ., SALGADO, H., et al. "Evaluación del paciente con inmunodeficiencia. Síndrome de infección recurrente patológica". *Medicina y Laboratorio* 1997, 7, pp. 545-575.

GARVEY, G. *Endovascular and prostetic implant infections*. En: GRIECO, MH., ed. *Infections in the abnormal host*. Yorke Medical Books 1980 pp. 693-745.

GASPAR, HB., GOLDBLATT, D. "Immunodeficiency syndromes and recurrent infection". *Br J Hosp Med*, 1997, 58, (11), pp. 565-568

GEPPERT, LJ. "Composition of pediatric practice at a permanent army base in the antibiotic era". *Pediatrics*, 22, p 336 1958.

GIRALDO CASTELLANO P. "Inmunodeficiencias Secundarias", *Sangre (Barc)*, 1999, 44, (2) pp. 155-161.

KAVANAUGH, A. "Evaluation of patients with suspected immunodeficiency". *Am Fam Physician*. 1994 49(5), pp. 1167-72

Latinoamerican Group of Primary Immunodeficiency Diseases (LAGID). "Clasificación fenotípica de las inmunodeficiencias primarias". *Boletín LAGID*, 1997, 1, pp.11-13.

Mc CORKLE, LP. HODGES, RG. BADGER, GF. et al: "a study of illness in a grupof Cleveland families; relation of tonsillectomy to incidence of common respiratory diseases in children". *N Eng J Med* 252 p. 1066 1955

MONTOYA CJ. "Actualización del diagnóstico de inmunodeficiencias primarias en Antioquia: Programa para la detección y manejo del síndrome de infección recurrente". *Rev Asoc Colomb Alerg asma e inmunol*, 1999, 8, pp. 29-33.

Montoya CJ, Olivares MM, Salgado H, Franco JL, Patiño PJ. *Evaluación clínica del paciente con infección recurrente*. En: Caraballo L, García E, (eds). *Compendio Asma y otras enfermedades inmunológicas*. Bogotá: PLA Export Ediciones LTDA; 2004. p. 35 - 65.

Montoya CJ, Salgado H, Olivares MM, Patiño PJ. Evaluación de la respuesta inmune en el paciente con infección sospechoso de padecer inmunodeficiencia. *Salud UIS* 2000; 32:105 - 111.

OLIVARES MM. *Evaluación clínica del paciente con infección recurrente*. En: PATIÑO PJ, RUGELES MT. (eds) *Inmunología una ciencia activa*. Fondo Editorial Biogénesis. Medellín-Colombia 2004 pp. 587 - 595. 1 ed.

ONUMA, E. "En el niño con infecciones recurrentes ¿Cuándo sospechar la posibilidad de una inmunodeficiencia primaria?" *Alergia e Inmunol Pediatr* 1999; **8** pp. 94-97

REGELMANN WE. "Recurrent infection in the child". *Postgrad Med*, 1982 71(1) pp. 157-166, 171-4.

SALGADO, H., MONTOYA, CJ., HENAO, J., ORREGO, JC., PATIÑO, PJ. "Infección Recurrente: Enfoque Clínico del Paciente". *Tópicos de Infectología*, pp. 153-160. 1996

WASSERMAN, R., SORENSEN, R. "Evaluating children with respiratory tract infections: the role of immunization with bacterial polysaccharide vaccine". *Pediatr Infec Dis J*, 1999 18, pp. 157-163.

WOOD, RA., SAMPSON, HA. "The child with frequent infections". *Curr Probl Pediatr*. 19(5) pp 229-284 1989

WORONIEKA, M., BALLOW, M. "Office Evaluation of Children With Recurrent Infection". *Pediatric Clinics of North America*, 2000 47, pp.1211-1224.