

---

Artículo original

## **COVID-19 y vacunación anti-SARS-CoV-2 en pacientes con errores innatos de la inmunidad en Granma**

**COVID-19 and anti-SARS-CoV-2 vaccination in patients with inborn errors of immunity in Granma**

Lidia Cecilia Pérez Acevedo<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9477-399X>

Bárbara de la Caridad Addine Ramírez<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4203-8387>

Maricarmen González-Costa<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4202-5412>

Reynel Marrón González<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4840-5536>

<sup>1</sup> Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón”, La Habana, Cuba

<sup>2</sup> Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo, Granma, Cuba

<sup>3</sup> Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Hospital Provincial Pediátrico Docente General Milanés, Granma, Cuba

<sup>4</sup> Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Hospital Provincial Universitario “Carlos Manuel de Céspedes”, Granma, Cuba

\*Autor para la correspondencia: ([lidiacperez995@gmail.com](mailto:lidiacperez995@gmail.com))

### **RESUMEN**



Esta obra está bajo una licencia [https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es\\_ES](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES)

**Introducción:** Los pacientes con errores innatos de la inmunidad constituyen un grupo particularmente vulnerable ante la infección por SARS-CoV-2 y su adecuada inmunización posee extraordinaria importancia.

**Objetivo:** Describir la vacunación anti-SARS-CoV-2 y aspectos clínicos de la COVID-19 en pacientes con errores innatos de la inmunidad de la provincia Granma.

**Métodos:** Se realizó una investigación observacional, descriptiva, retrospectiva, en 41 pacientes con errores innatos de la inmunidad, atendidos en la consulta de Inmunología de Granma entre abril de 2020 y junio de 2022. Los datos fueron recolectados a través del interrogatorio a padres y pacientes y del estudio de fuentes secundarias (historia clínica, tarjetas de vacunación); la información fue procesada empleando el paquete estadístico IBM SPSS Statistics v.25.0.

**Resultados:** La cobertura vacunal anti-SARS-CoV-2 en pacientes con errores innatos de la inmunidad alcanzó el 97,6 %; todos recibieron vacunas cubanas. El 17,5 % de los inmunizados reportó eventos adversos, todos de intensidad leve y carácter local en el 52,1 %. El 19,5 % de los pacientes fue positivo a SARS-CoV-2; de ellos, el 62,5 % fue asintomático y hubo un caso grave. La manifestación clínica más frecuente fue la rinitis; también se reportó diarrea, tos, fiebre, disnea y dolor de cabeza. Todos los pacientes se recuperaron favorablemente de la COVID-19.

**Conclusiones:** La inmunización anti SARS-CoV-2 con vacunas cubanas en pacientes con errores innatos de la inmunidad fue segura y alcanzó una cobertura alta. La evolución clínica de la mayoría de los pacientes que enfermaron con COVID-19 fue favorable.

**Palabras clave:** errores innatos de la inmunidad; enfermedades de inmunodeficiencia primaria; COVID-19; vacuna SARS-CoV-2.

## ABSTRACT

**Introduction:** Patients with inborn errors of immunity constitute a particularly vulnerable group to SARS-CoV-2 infection, hence its adequate immunization holds paramount importance.



**Objective:** To describe anti-SARS-CoV-2 vaccination and clinical features of COVID-19 in patients with inborn errors of immunity in Granma province.

**Methods:** A descriptive, retrospective observational investigation was conducted, in a universe of 41 patients with inborn errors of immunity, treated at the Immunology practice of Granma province from April 2020 to June 2022. Data were collected through questioning of parents and patients and the study of secondary sources; the information was processed using the statistical package IBM SPSS Statistics v. 25.0.

**Results:** Anti-SARS-CoV-2 vaccine coverage in patients with inborn errors of immunity was 97.6%; all patients received Cuban vaccines. Adverse events were reported in 17.5% of immunized patients, of mild intensity in all cases, 52.1% were local. 19.5% patients were positive for SARS-CoV-2, 62.5% were asymptomatic; there was a severe case. The most frequent clinical manifestation was rhinitis; diarrhea, cough, fever, dyspnea and headache were also reported. All patients recovered favorably from COVID-19.

**Conclusions:** Anti-SARS-CoV-2 immunization with Cuban vaccines in patients with inborn errors of immunity was safe and achieved high coverage. The clinical evolution of the majority of patients who suffered from COVID-19 was favorable.

**Keywords:** inborn errors of immunity; primary immunodeficiency diseases; COVID-19; SARS-CoV-2 vaccine.

Recibido: 25/10/2023

Aceptado: 26/03/2024

## Introducción

La COVID-19, enfermedad causada por una nueva variante de coronavirus, el SARS-CoV-2 (del inglés *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) ha constituido un verdadero reto para la sociedad en materia de salud. En cuadros graves esta enfermedad



cursa con neumonía, cianosis central o desaturación, dificultad respiratoria, crisis convulsivas, entre otras manifestaciones,<sup>(1)</sup> que pueden llevar a la muerte del paciente. Desde su aparición en diciembre de 2019, se estima que la COVID-19 ha afectado a más de 236 millones de personas, con más de 4,8 millones de fallecidos para una letalidad de 1,13 %. Cuba reportó los primeros casos el 11 de marzo de 2020 y hasta la fecha se registran 1 106 602 casos positivos y 8 530 fallecidos, para una letalidad de 0,77 %.<sup>(2)</sup> La mortalidad por COVID-19 aumenta dramáticamente con cada década de vida después de los 50 años; las comorbilidades como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la obesidad, las enfermedades pulmonares, cardiovasculares y la inmunosupresión, también se asocian a una evolución más grave.<sup>(3)</sup>

Los errores innatos de la inmunidad (EII), también conocidos como inmunodeficiencias primarias (IDP) constituyen un grupo de 485 defectos monogénicos que se traducen, además de otras manifestaciones altamente variables, en una mayor susceptibilidad a infecciones.<sup>(4)</sup> Por consiguiente, los pacientes con estos padecimientos constituyen un grupo particularmente vulnerable ante la infección por SARS-CoV-2, en el cual la adecuada inmunización tiene una importancia extraordinaria.

En los pacientes con EII la respuesta vacunal es muy variable; la eficacia, la seguridad, las indicaciones y las contraindicaciones de las diferentes vacunas dependerán del tipo y del grado de inmunodepresión que produce cada entidad, así como del tipo de vacuna.<sup>(5)</sup>

Por otro lado, los datos sobre la gravedad de la COVID-19 en estos pacientes son dispares; están influenciados por el tipo de EII, el grado de gravedad, los recursos de los sistemas de salud en los diferentes países, entre otros factores.<sup>(3,6,7,8)</sup> Los estudios publicados resultan todavía insuficientes y existen muchas dudas por esclarecer.

El estudio de la COVID-19 en pacientes con EII es uno de los primeros pasos para dilucidar la implicación de los diferentes componentes del sistema inmune en la patogenia de la enfermedad y en la respuesta del hospedero ante el virus; conocer las características de la evolución clínica en estos pacientes permitirá perfeccionar el manejo de la infección por SARS-CoV-2 en este grupo poblacional, disminuir las tasas de morbilidad y mortalidad

y optimizar el uso de recursos médicos. Asimismo, los datos sobre el comportamiento de la vacunación anti-COVID-19 en este grupo de riesgo sirven de base para el desarrollo de estrategias encaminadas a alcanzar una mayor cobertura vacunal y contribuyen a la farmacovigilancia de reacciones adversas y a los estudios de efectividad (Fase 4) de las vacunas cubanas.

Este trabajo tuvo como objetivo describir la vacunación anti-SARS-CoV-2 y aspectos clínicos de la COVID-19 en pacientes con errores innatos de la inmunidad de la provincia Granma.

## Métodos

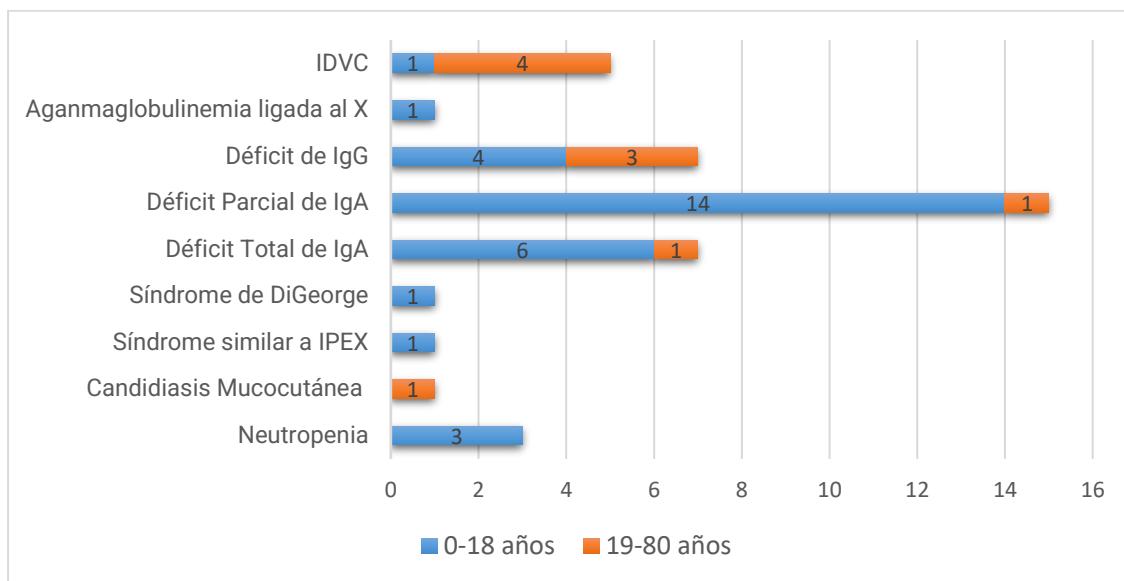
Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo en la población de pacientes con EI de la provincia Granma, atendidos en la consulta de Inmunología, entre abril de 2020 y diciembre de 2022. El universo coincidió con la muestra y estuvo constituido por 41 pacientes, que cumplieron los siguientes criterios de inclusión: pacientes en seguimiento por Inmunología, con diagnóstico definitivo de EI y con todos los datos necesarios para la investigación recogidos en su historia clínica.

Se realizó la caracterización demográfica de la población, y se evaluaron variables como tipo de EI, cobertura vacunal, tipo de esquema recibido, eventos adversos en la inmunización anti-SARS-CoV-2, gravedad del cuadro clínico de COVID-19 y manifestaciones reportadas. Los datos fueron recolectados a través del interrogatorio a padres y pacientes y de fuentes secundarias (historia clínica, tarjetas de vacunación). Para el análisis de la información se empleó el paquete estadístico IBM SPSS Statistics v. 25.0, utilizando medidas de resumen para variables cualitativas (número, razón, porciento) y cuantitativas (media, rango). La presente investigación contó con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Docente Provincial Carlos Manuel de Céspedes, y el consentimiento de los pacientes incluidos o sus tutores legales, en el caso de los menores de edad.

## Resultados

Al comienzo de la pandemia de COVID-19, en la provincia Granma estaban registrados 41 pacientes con EII, de los cuales 23 (56,1 %) eran del sexo masculino y 18 (43,9 %) del femenino, con una relación entre mujeres y hombres de 1:1,3. El 75,6 % de los casos (n=31) eran menores de 18 años.

Las deficiencias predominantemente de anticuerpos representaron el 85,4 % de todos los EII. La IDP más frecuente fue el déficit de IgA, que globalmente representó el 53,7 % de todos los casos; predominó el déficit parcial de IgA, con 15 pacientes, como se muestra en la figura 1.



**Fig. 1.** Pacientes con diagnóstico de errores innatos de la inmunidad por grupo de edad

IDVC: Inmunodeficiencia Variable Común; IgG: inmunoglobulina G; IgA: inmunoglobulina A; IPEX: del inglés *immune dysregulation-polyendocrinopathy-enteropathy-X linked*

La inmunización anti-SARS-CoV-2 ha probado ser una herramienta de vital importancia en el control de la pandemia de COVID-19. De los 41 pacientes con EII registrados, se logró una cobertura vacunal para la prevención del SARS-CoV-2 del 97,6 %. Solamente un paciente no había sido vacunado al momento de la recolección de los datos, un niño con diagnóstico de agammaglobulinemia ligada al X, bajo régimen terapéutico con

gammaglobulinas endovenosas, que no había podido ser descontinuado por la aparición de infecciones recurrentes.

Todos los pacientes inmunizados recibieron vacunas de producción nacional (Abdala, Soberana-02, Soberana Plus). La tabla 1 refleja el tipo de esquema vacunal que recibieron los 40 pacientes vacunados.

**Tabla 1.** Uso de esquemas heterólogo u homólogo en pacientes con errores innatos de la inmunidad

Grupos de edad	Esquema heterólogo		Esquema homólogo	
	No	%	No	%
2 a 18 años	28	93,3	2	6,7
19 a 80 años	7	70	3	30
Total	37	92,5	3	7,5

Esquema heterólogo en niños: 2 dosis de Soberana-02 y una dosis de Soberana Plus; esquema heterólogo en adultos: 2 dosis de Soberana-02 y una dosis de Abdala o una dosis de Abdala y una dosis de Soberana Plus; esquema homólogo: una dosis de Soberana Plus.

El 7,5 % de los vacunados recibieron un esquema homólogo con una dosis de Soberana Plus tras el periodo de convalecencia de la COVID-19; el 93,3 % de los niños recibió un esquema base heterólogo compuesto por dos dosis de Soberana-02 y una dosis de Soberana Plus, mientras que los adultos fueron inmunizados con esquemas heterólogos que combinaban Abdala y Soberana-02 (6 casos) o Abdala y Soberana Plus (1 paciente convaleciente de COVID-19).

El 17,5 % de los pacientes presentaron eventos adversos ligeros tras la vacunación (7 casos). No se reportaron eventos adversos moderados ni graves. De acuerdo a la localización, el 52,1 % de los eventos tuvo carácter local (dolor en el sitio de inyección en 4 casos) y el 42,9 % fue sistémico (febrícula en 3 pacientes).

Durante el periodo estudiado, 8 pacientes fueron positivos al SARS-CoV-2 por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR), 4 hombres y 4 mujeres, (19,5 % del total de pacientes con EI). La edad al diagnóstico estuvo entre 5 y 72 años, con un promedio de 27 años.

**Tabla 2.** COVID-19 en pacientes con errores innatos de la inmunidad por grupo de edad y estatus vacunal

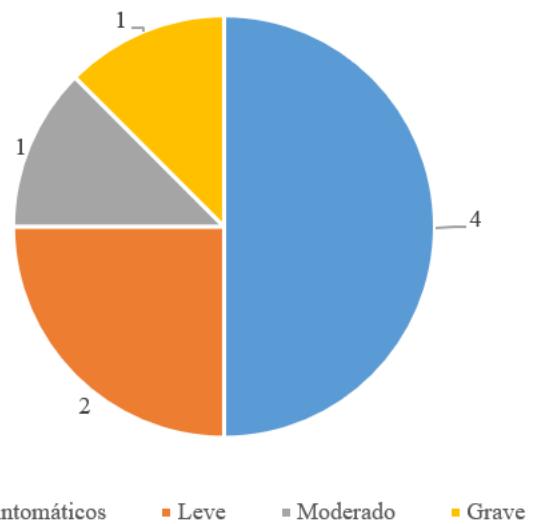
Grupos de edad	Prevacunación		Postvacunación		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
<b>2 a 18 años</b>	2	25	2	25	4	50
<b>19 a 80 años</b>	4	50	0	0	4	50
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>75</b>	<b>2</b>	<b>25</b>	<b>8</b>	<b>100</b>

Se reportó el mismo número de casos (n=4) en pacientes pediátricos y adultos, para una incidencia de 12,9 % y 40 %, respectivamente. De los 8 casos, 6 pacientes enfermaron antes de recibir un esquema de vacunación completo contra SARS-CoV-2 y 2 padecieron de COVID-19 luego de la inmunización (tabla 2).

La mayoría de los casos con infección por SARS-CoV-2 tenían diagnosticado un déficit predominantemente de anticuerpos [n=7 (87,5 %)], a excepción de un paciente con candidiasis mucocutánea crónica.

Todos los pacientes de la serie que enfermaron con COVID-19 presentaban al menos una comorbilidad agregada a la EI: 6 tenían antecedentes de rinoconjuntivitis alérgica, aislada (2 casos) o en asociación con asma (1), vitílico (1), celiaquía y malformaciones óseas (1) y hábito de fumar (1). Una paciente tenía diagnóstico de fibromialgia y arritmia cardíaca, y otro presentaba una anemia perniciosa y obesidad. Todos los casos fueron aislados de la comunidad, pero solo 2 presentaron un cuadro clínico tributario de ingreso hospitalario.

El 50% de los casos fueron asintomáticos (fig. 2). La rinitis estuvo presente en todos los casos sintomáticos. También se recogieron otras manifestaciones clínicas como diarrea, tos, fiebre, disnea y dolor de cabeza.



**Fig. 2.** Gravedad del cuadro clínico de COVID-19 en pacientes con errores innatos de la inmunidad.

Todos los pacientes recibieron inmunoterapia con Biomodulina T. Los casos más graves recibieron además Kaletra (caso moderado) y Nimotuzumab (caso grave). La evolución clínica de los pacientes que enfermaron con COVID-19 fue favorable. No hubo fallecidos y todos se recuperaron satisfactoriamente.

## Discusión

La caracterización demográfica de la muestra evidencia un predominio de EII en la edad pediátrica, resultado esperado considerando la aparición temprana y la gravedad de un numeroso grupo de IDP. Según un estudio italiano, la inmunodeficiencia variable común es el único EII de aparición y diagnóstico más frecuente en adultos que en niños,<sup>(9)</sup> lo que concuerda con la población estudiada.

En la presente investigación, los EII fueron más frecuentes en el sexo masculino. El registro británico de EII reportó un mayor número de mujeres con EII que hombres, 2 399 y 2 359, respectivamente;<sup>(10)</sup> sin embargo, el resto de la bibliografía consultada<sup>(9.11.12)</sup> coincidió con los resultados del presente estudio. La inmunodeficiencia más frecuente fue la deficiencia de IgA, que es también el EII más diagnosticado en Cuba (32 % del total

de casos),<sup>(11)</sup> y en el continente americano, ocupando el segundo lugar en frecuencia en Asia y Europa.<sup>(12)</sup>

Los pacientes inmunodeprimidos constituyen poblaciones especiales con respecto a la vacunación, en los cuales factores como la inmunogenicidad, la reactogenicidad y la respuesta vacunal no se comportan de modo habitual,<sup>(13)</sup> de ahí que no sean incluidos en los ensayos clínicos de las vacunas para la COVID-19. Además, el empleo regular de fármacos inmunoduladores interfiere con la inducción de la síntesis de anticuerpos anti-SARS-CoV-2.<sup>(14)</sup> Sin embargo, las recomendaciones de los expertos orientan que, con excepción de la inmunización con virus vivos o con vectores replicantes, las vacunas anti-SARS-CoV-2 aprobadas por las entidades regulatorias pueden ser administradas a pacientes inmunodeprimidos y es esperable que el perfil de seguridad sea similar en inmunosuprimidos que en la población general.<sup>(15)</sup>

En Cuba fueron desarrolladas y aprobadas tres vacunas no replicativas anti-COVID-19: Abdala, Soberana 02 y Soberana Plus. Los pacientes con EII de la provincia Granma, se insertaron en el cronograma de inmunización junto a la población general, alcanzando una cobertura vacunal muy alta (97,6 %). Ello coincide con los resultados de Ponsford *et al* en Reino Unido, describieron la vacunación anti-COVID en pacientes con EII, con una cobertura del 100 %.<sup>(16)</sup>

En la presente serie, el único paciente no inmunizado fue un niño con diagnóstico de agammaglobulinemia ligada al X, bajo régimen terapéutico con gammaglobulinas endovenosas. Las gammaglobulinas sustitutivas, en la actualidad, contienen anticuerpos anti-SARS-CoV-2, que interferirían con la generación de una respuesta vacunal adecuada, por lo que en este caso se apostó por el tratamiento con inmunoglobulina hiperinmune anti-SARS-CoV-2 en caso de infección y la vacunación con miras a estimular una respuesta celular en el futuro. Casos como este demuestran la necesidad de desarrollar esquemas particulares para estos pacientes, según el tipo de EII y los diferentes esquemas de tratamiento.

En Estados Unidos, Delmonte y colaboradores encontraron que, tras la vacunación anti-SARS-CoV-2, eventos adversos locales, así como síntomas generales fueron más

frecuentes en pacientes con EII que en controles sanos, sin eventos graves.<sup>(14)</sup> Estas observaciones coinciden con los resultados de este estudio en cuanto a la gravedad y localización de los eventos adversos en pacientes con EII, con predominio del dolor en el sitio de inyección como principal reacción adversa, si bien la presente investigación es descriptiva y no permite hacer comparaciones con población general.

En los ensayos clínicos fase II de Abdala, los eventos adversos fueron fundamentalmente ligeros, locales y resolvían en 24 a 48 horas;<sup>(17)</sup> en el estudio fase IIa de Soberana 02, el evento adverso más frecuente fue el dolor en el sitio de inyección;<sup>(18)</sup> el presente estudio concuerda plenamente con ambos resultados.

Las vacunas aplicadas a los pacientes estudiados tienen como principio activo la molécula RBD, con expresión de epítopes comunes y disímiles entre las diferentes vacunas; su uso combinado generaría una respuesta policlonal multiepitópica, con el consiguiente mejoramiento de la respuesta vacunal global. El 93,3 % de los pacientes menores de 18 años de la serie estudiada recibieron esquemas heterólogos, al igual que el 70 % de los adultos. Varios estudios han desmostrado buenas respuestas de anticuerpos postvacunales con esquemas heterólogos en pacientes con EII.<sup>(8)</sup>

Los EII están reconocidos como un factor que aumenta la predisposición a enfermar de COVID-19.<sup>(3)</sup> En la investigación de Ponsford *et al*, el 11,16 % pacientes incluidos tuvo diagnóstico molecular confirmatorio de infección por SARS-CoV-2, con una mayor incidencia y letalidad en los casos no vacunados.<sup>(16)</sup> El presente estudio coincide con estas observaciones, aunque la incidencia de COVID-19 fue ligeramente más alta (19,5 %).

El rango y promedio de edad de los pacientes con EII que enfermaron con COVID-19 en esta investigación fueron muy similares a los obtenidos por Goudouris y colaboradores;<sup>(7)</sup> sin embargo, en otro estudio realizado en México la edad promedio de los casos fue de 17 años.<sup>(6)</sup>

Todos los artículos consultados concuerdan en que la mayoría de los pacientes con EII que padecieron la COVID-19 tenían algún déficit de anticuerpos, con frecuencias que oscilaban entre el 43 y el 80 %.<sup>(3,6,7,8)</sup> En el presente estudio, el porcentaje de pacientes con

déficits humorales y COVID-19 resultó ligeramente más elevado. Estas estadísticas pueden explicarse por la alta frecuencia relativa de los déficits de anticuerpos con respecto al resto de los EII.

La obesidad, la edad avanzada y el sexo masculino son factores de riesgo de gravedad y muerte en la población general.<sup>(6)</sup> Según Meyts y colaboradores la presentación clínica y los factores de riesgo para desarrollar cuadros graves por COVID-19 en pacientes con EII, son similares a los de la población general y las comorbilidades más frecuentes son las enfermedades pulmonares.<sup>(3)</sup> En la presente serie de casos la gravedad clínica no se asoció a las comorbilidades descritas en la literatura, probablemente por el pequeño tamaño de la muestra y el predominio de la edad pediátrica entre los casos.

La información disponible sobre la evolución de la COVID-19 en pacientes con EII es limitada y controversial. Los pacientes estudiados en Granma presentaron cuadros clínicos leves o asintomáticos en la mayoría de los casos. Shields y colaboradores demostraron que los pacientes con EII tenían un riesgo aumentado de padecer y de morir por COVID-19.<sup>(8)</sup> Por su parte, Meyts reportó un 37 % de casos asintomáticos o leves y mayor gravedad en niños<sup>(3)</sup> y Castaño-Jaramillo, en un estudio con una muestra más pequeña (n=31) encontró que los pacientes con EII desarrollaban un cuadro grave con neumonía en el 48 % de los casos.<sup>(6)</sup> No obstante, existen reportes que apuntan a una relación de proporcionalidad inversa entre los déficits de anticuerpos y la gravedad de la infección por SARS-CoV-2,<sup>(19)</sup> lo cual pudiera explicar la relativamente baja gravedad de la COVID-19 en los casos estudiados, donde el 85,7 % de los pacientes presentaban este tipo de EII.

La tasa de hospitalización de pacientes con EII y COVID-19 en Granma fue baja en contraste con el 63 % de hospitalización descrito por Meyts y colaboradores.<sup>(3)</sup> Los síntomas reportados por los pacientes en este estudio no difieren de las manifestaciones clínicas más frecuentes en la población general.<sup>(1)</sup> Al igual que Goudouris y colaboradores,<sup>(7)</sup> no se reportaron alteraciones del gusto o el olfato.

En la literatura consultada, la mayoría de los pacientes fueron tratados con inmunoglobulinas, por vía subcutánea o endovenosa;<sup>(3,6)</sup> sin embargo, los pacientes

estudiados en esta serie no recibieron inmunoglobulina endovenosas (Intacglobin) u otro compuesto a partir de gammaglobulinas humanas, sino que fueron tratados con otros inmunomoduladores, como la Biomodulina T y el Nimotuzumab, productos cubanos de probada eficacia en otras entidades clínicas cuyo uso fue aprobado en el país para el tratamiento de la COVID-19.<sup>(20)</sup>

En otros estudios las tasas de mortalidad oscilaron entre el 5 y el 10 %, valores elevados en comparación con la población general.<sup>(3, 6)</sup> Sin embargo, en Granma, hasta el momento de concluida esta investigación, la mortalidad por COVID-19 en los pacientes con EI se mantenía en cero.

En conclusión, la inmunización anti SARS-CoV-2 con vacunas cubanas en pacientes con errores innatos de la inmunidad fue segura y alcanzó una cobertura alta. La evolución clínica de la mayoría de los pacientes que enfermaron con COVID-19 fue favorable.

## Referencias bibliográficas

1. Romo DKJ, Saucedo REG, Hinojosa MS, Mercado RY, Uc RJE, Ochoa GE et al. Manifestaciones clínicas de la COVID-19. Rev Latin Infect Pediatr 2020; 33 (s1):s10-s32. DOI: <https://doi.org/10.35366/96668>
2. Cuba - COVID-19 - Crisis del coronavirus. [actualizado 20/07/24; accedido 20/07/24]. Disponible en: <https://datosmacro.expansion.com/otros/coronavirus/cuba>
3. Meyts I, Bucciol G, Quinti I, Neven B, Fischer A, Seoane E, et al. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: An international study. J Allergy Clin Immunol. 2021;147(2):520-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.09.010>.
4. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol. 2022 Oct;42(7):1473-1507. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3>.
5. Kroger AT, Duchin J, Vázquez M. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices

- (ACIP). [en línea]. 2018 [consultado 04/07/22]. Disponible en:  
<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html>
6. Castano-Jaramillo LM, Yamazaki-Nakashimada MA, O'Farrill-Romanillos PM, Muzquiz Zermeño D, Scheffler Mendoza SC, Venegas Montoya E, et al. COVID-19 in the Context of Inborn Errors of Immunity: a Case Series of 31 Patients from Mexico. *J Clin Immunol*. 2021;41(7):146378. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01077-5>.
  7. Goudouris ES, Pinto-Mariz F, Mendonça LO, Aranda CS, Guimarães RR, Kokron C et al. Outcome of SARS-CoV-2 Infection in 121 Patients with Inborn Errors of Immunity: A Cross-Sectional Study. *J Clin Immunol*. 2021;41(7):1479-89. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01066-8>.
  8. Shields AM, Burns SO, Savic S, Richter AG. Consortium UPC-. COVID-19 in patients with primary and secondary immunodeficiency: the United Kingdom experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(3):870-5.e1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.12.620>.
  9. Lougaris V, Pession A, Baronio M, Soresina A, Rondelli R, Gazzurelli L et al. The Italian Registry for Primary Immunodeficiencies (Italian Primary Immunodeficiency Network; IPINet): Twenty Years of Experience (1999-2019). *J Clin Immunol*. 2020 Oct;40(7):1026-1037. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00844-0>.
  10. Shillitoe B, Bangs C, Guzman D, Gennery AR, Longhurst HJ, Slatter M et al. The United Kingdom Primary Immune Deficiency (UKPID) registry 2012 to 2017. *Clin Exp Immunol*. 2018 Jun;192(3):284-291. DOI: <https://doi.org/10.1111/cei.13125>.
  11. Macías Abraham C. Una mirada al diagnóstico y tratamiento de las inmunodeficiencias primarias en Cuba. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2020 [citado 13/10/22];35(4). Disponible en:  
<https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1178>
  12. Abolhassani H, Azizi G, Sharifi L, Yazdani R, Mohsenzadegan M, Delavari S et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Expert Rev Clin*

- Immunol. 2020;16(7):717-32. DOI:  
<https://doi.org/10.1080/174466X.2020.1801422>.
13. Durkee-Shock JR, Keller MD. Immunizing the imperfect immune system: Coronavirus disease 2019 vaccination in patients with inborn errors of immunity. Ann Allergy Asthma Immunol. 2022;129(5):562-571.e1. DOI:  
<https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.06.009>.
14. Delmonte OM, Bergerson JRE, Burbelo PD, Durkee-Shock JR, Dobbs K, Bosticardo M et al. Antibody responses to the SARS-CoV-2 vaccine in individuals with various inborn errors of immunity. J Allergy Clin Immunol. 2021 Nov;148(5):1192-1197. DOI:  
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.08.016>.
15. Posicionamiento y recomendaciones de la Sociedad Española de Inmunología en relación con la campaña de vacunación frente a COVID19 en pacientes con inmunodeficiencias primarias o secundarias. [en línea] 2020. [consultado: 28/06/22]. Disponible en: <https://www.inmunologia.org/index.php/noticias/654-22-12-2020-posicionamiento-y-recomendaciones-de-la-sei-en-relacion-con-la-campana-de-vacunacion-frente-a-covid19-en-pacientes-con-inmunodeficiencias-primarias-o-secundarias>
16. Ponsford MJ, Evans K, Carne EM, Jolles S. Immunodeficiency Centre for W, Division of Population M. COVID-19 Vaccine Uptake and Efficacy in a National Immunodeficiency Cohort. J Clin immunol. 2022; 42(4):728-31. DOI:  
<https://doi.org/10.1007/s10875-022-01223-7>
17. Hernández-Bernal F, Ricardo-Cobas MC, Martín-Bauta Y, Navarro-Rodríguez Z, Piñera-Martínez M, Quintana-Guerra J, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a SARS-CoV-2 recombinant spike RBD protein vaccine: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1-2 clinical trial (ABDALA Study). EClinicalMedicine. 2022;46:101383. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101383>.
18. Eugenia-Toledo-Romaní M, Verdecia-Sánchez L, Rodríguez-González M, Rodríguez-Noda L, Valenzuela-Silva C, Paredes-Moreno B, et al. Safety and immunogenicity of anti-SARS CoV-2 vaccine SOBERANA 02 in homologous or heterologous scheme:

- Open label phase I and phase IIa clinical trials. Vaccine. 2022;40(31):4220-30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.05.082>.
19. Quinti I, Lougaris V, Milito C, Cinetto F, Pecoraro A, Mezzaroma I et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. J Allergy Clin Immunol. 2020 Jul;146(1):211-213.e4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.013>.
20. MINSAP. Protocolo de actuación nacional para la COVID-19. Versión 1.6. [en línea] 2021 [consultado: 20/02/24]. Disponible en: <https://instituciones.sld.cu/pdvedado/files/2021/02/PROTOCOLO-V.6-FEB.pdf>

**Conflicto de intereses:**

Los autores no declaran conflictos de intereses.

**Contribución de los autores**

*Conceptualización:* Lidia Cecilia Pérez Acevedo, Bárbara de la Caridad Addine Ramírez, Reynel Marrón González.

*Curación de datos:* Bárbara de la Caridad Addine Ramírez, Lidia Cecilia Pérez Acevedo.

*Análisis formal:* Reynel Marrón González.

*Investigación:* Lidia Cecilia Pérez Acevedo, Maricarmen González Costa.

*Metodología:* Bárbara de la Caridad Addine Ramírez, Lidia Cecilia Pérez Acevedo.

*Administración del proyecto:* Bárbara de la Caridad Addine Ramírez.

*Recursos:* Maricarmen González Costa

*Supervisión:* Bárbara de la Caridad Addine Ramírez.

*Validación:* Reynel Marrón González, Bárbara de la Caridad Addine Ramírez.

*Visualización:* Bárbara de la Caridad Addine Ramírez, Reynel Marrón González.

*Redacción – borrador original:* Lidia Cecilia Pérez Acevedo, Bárbara de la Caridad Addine Ramírez.

*Redacción – revisión y edición:* Reynel Marrón González, Lidia Cecilia Pérez Acevedo, Maricarmen González Costa.

