



Common immunodeficiency variable in adults

Inmunodeficiencia común variable en adultos

Patricia María O'Farrill-Romanillos,¹ Diana Andrea Herrera-Sánchez,¹ Cecilia Hernández-Fernández,¹ Eunice Giselle López-Rocha²

Abstract

Primary immunodeficiencies (PIDs) are low-incidence diseases caused by defects in genes involved in the development, maintenance, and regulation of the immune system. Common variable immunodeficiency (CVID) is the most common symptomatic immunodeficiency of adulthood. It has an approximate prevalence of 1 in 25 000-50 000 in the general population, with a delay in diagnosis between 6-7 years. The clinical manifestations of CVID constitute six main categories: infections, pulmonary complications, granulomatous or polyclonal lymphocytic disease, autoimmunity, gastrointestinal diseases and malignancy. Most patients must have at least one of the following clinical manifestations (infection, autoimmunity, lymphoproliferation). However, the diagnosis of CVID can be conferred in asymptomatic patients, especially in familial cases. Secondary causes of hypogammaglobulinemia should be ruled out in any patient meeting the diagnostic criteria for CVID, as the treatment may be totally different from that required for CVID. Because CVID comprises a heterogeneous group of syndromes with poor primary antibody production, the potential number of entities within this group is unknown. Patients with CVID suffer from various complications that are considered prognostic. In the absence of clear guidelines for their search, it is recommended that lymphoproliferative disease, lung disease, liver disease and autoimmunity be investigated intentionally during the initial evaluation. The intervals in which they should be performed are not clear, but several evaluations may be required per year, according to the clinical evolution of the patient.

Keywords: Common variable immunodeficiency; Antibody defects immunodeficiencies

Este artículo debe citarse como: O'Farrill-Romanillos PM, Herrera-Sánchez DA, Hernández-Fernández C, López-Rocha EG. Inmunodeficiencia común variable en adultos. Rev Alerg Mex. 2017;64(4):452-462

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica. Ciudad de México, México

²Práctica privada. Ciudad de México, México

Correspondencia: Patricia María O'Farrill-Romanillos.
patyfritzenwalden@hotmail.com

Recibido: 2017-10-17
Aceptado: 2017-11-03

Resumen

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son enfermedades de baja incidencia, causadas por defectos en genes involucrados en el desarrollo, mantenimiento y regulación del sistema inmune. La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es la inmunodeficiencia sintomática más común de la edad adulta. Tiene una prevalencia aproximada de 1 en 25 000 a 50 000 sujetos de la población general, con un retraso en el diagnóstico entre seis y siete años. Las manifestaciones clínicas de la IDCV, constituyen seis categorías principales: infecciones, complicaciones pulmonares, enfermedad granulomatosa o linfocítica policlonal, autoinmunidad, enfermedades gastrointestinales y neoplasias. La mayoría de los pacientes debe tener al menos una de las siguientes manifestaciones clínicas (infección, autoinmunidad, linfoproliferación). No obstante, el diagnóstico de IDCV puede ser formulado en pacientes asintomáticos especialmente en casos familiares. Las causas secundarias de hipogammaglobulinemia deben ser descartadas en cualquier paciente que reúna los criterios diagnósticos para IDCV, ya que el tratamiento puede ser totalmente diferente al que se requiere para la IDCV. Debido a que la IDCV comprende un grupo heterogéneo de síndromes con producción deficiente de anticuerpos de tipo primario, el número potencial de entidades dentro de este grupo se desconoce. Los pacientes con IDCV sufren diversas complicaciones que se consideran pronósticas. En ausencia de directrices claras de su búsqueda se recomienda que durante la evaluación inicial se indague intencionadamente enfermedad linfoproliferativa, enfermedad pulmonar, hepática y autoinmunidad. Los intervalos en los cuales deben realizarse no están claros, pero se pueden requerir varias evaluaciones al año, de acuerdo con la evolución clínica del paciente.

Palabras clave: Inmunodeficiencia común variable; Adultos; Inmunodeficiencias humorales

Abreviaturas y siglas

AHAI, anemia hemolítica autoinmune

BAFF-R, *B-cell activating factor receptor*

IDCV, inmunodeficiencia común variable

IDP, inmunodeficiencias primarias

Ig, inmunoglobulina

IGIV, inmunoglobulina intravenosa

IGSC, inmunoglobulina subcutánea

LES, lupus eritematoso sistémico

MSH5, *MutS homolog 5*

PTA, púrpura trombocitopénica autoinmune

TACI, *transmembrane activator and calcium-modulator and cytophilin ligand interactor*

Antecedentes

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son enfermedades causadas por defectos genéticos que involucran el desarrollo, mantenimiento y regulación del sistema inmune. Se han descrito más de 150 formas de IDP, las cuales en su mayoría se expresan durante la infancia y con menos frecuencia en adultos.¹

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es la inmunodeficiencia sintomática más común en la edad adulta. Tiene una prevalencia de 1 en 25 000 a 50 000 sujetos de la población general. Se presenta a cualquier edad, con una distribución bimodal: el primer pico entre los seis y 10 años y el segundo entre los 18 y 25 años de edad, con un retraso en el diagnóstico entre seis y siete años, a partir del inicio de los síntomas.^{2,3}

El componente genético no ha sido completamente identificado, pero varios genes han sido relacionados con su desarrollo, entre ellos TACI (*transmembrane activator and calcium-modulator and cytophilin ligand interactor*), BAFF-R (*B-cell activating factor receptor*) y MSH5 (*MutS homolog 5*), con una presentación clínica heterogénea entre pacientes con la misma mutación.^{4,5}

Diagnóstico

El diagnóstico de IDCV es de exclusión y debe considerarse en cualquier grupo edad con hipogammaglobulinemia sin causa conocida.

Las causas secundarias incluyen fármacos (glucocorticosteroides, antiepilépticos, anticuerpo mo-

noclonal anti-CD20 [rituximab]), neoplasias (leucemia linfóide crónica, linfomas), síndrome nefrótico, enteropatía perdedora de proteínas y linfangiectasias congénitas.⁶

Los criterios diagnósticos de IDCV inicialmente fueron propuestos por la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias y el grupo Panamericano de Inmunodeficiencias en 1999; recientemente, en el año 2016, se realizó un consenso internacional con el fin de uniformar dichos criterios, ya que la variedad de manifestaciones clínicas y anomalías de laboratorio no necesariamente coinciden y pueden ocurrir a lo largo de la vida limitando su identificación.^{7,8}

Los pacientes deben tener al menos una de las siguientes manifestaciones clínicas: infección, autoinmunidad o linfoproliferación y cumplir con los siguientes criterios:

- Hipogammaglobulinemia de acuerdo con el rango de referencia para la edad y para el laboratorio en donde se procesó la muestra, en al menos dos determinaciones, con un promedio de tres semanas de diferencia entre cada una. En pacientes con niveles por debajo de 100 a 300 mg/dL, considerados como muy bajos, no es necesario realizar nuevas mediciones si presentan manifestaciones clínicas compatibles, ya que es prioritario el inicio de la terapia de sustitución con inmunoglobulina humana.
- Los niveles de IgA o IgM deben estar al menos una desviación estándar por debajo del valor considerado normal para la edad.
- En pacientes con niveles de IgG mayores a 100 mg/dL se recomienda evaluar las respuestas a antígenos dependientes e independientes de linfocitos T, en busca de alteración en al menos un tipo de antígeno. La medición de la respuesta específica a anticuerpos —respuesta a antígenos polisacáridos—, tanto basal como posvacunación, puede omitirse si se cumplen los demás criterios y si el retraso en su interpretación condicionará un deterioro en la salud del paciente.
- Exclusión de causas secundarias de hipogammaglobulinemia.
- Los estudios genéticos se requieren solo en aquellos pacientes que presentan complicaciones, ya que la presencia de defectos genéticos únicos puede convertirlos en candidatos a terapias específicas.⁹

Proponemos un algoritmo diagnóstico, cuya intención es facilitar la identificación de pacientes adultos con IDCV (Figura 1).

Diagnóstico diferencial

Las causas secundarias de hipogammaglobulinemia, deben ser descartadas en cualquier paciente con sospecha de IDCV, estas incluyen las infecciones, la enteropatía perdedora de proteínas, la pérdida de proteínas de etiología renal, los síndromes genéticos, el uso de fármacos inmunosupresores, otros medicamentos y las neoplasias.¹⁰

Clasificación

El esquema de clasificación original se basó en el fenotipo de células B, que estratificaba a los pacientes de acuerdo con la producción de anticuerpos *in vitro*, de esta manera se dividían en tres grupos: sin producción de inmunoglobulinas, producción solo de IgM o producción normal de inmunoglobulinas M y G (IgM e IgG).^{11,12}

Debido a que estas categorías solo reflejaban la presencia o ausencia de células B de memoria con o sin cambio de isotipo en la sangre periférica, en la actualidad se usan marcadores de superficie de las células B periféricas para agruparlos.

Dos grupos de estudio en IDCV son pioneros en estas clasificaciones utilizando algoritmos similares; el realizado por el grupo alemán, Freiburg, que estableció la clasificación con el mismo nombre, y el realizado por Piqueras *et al.*, que constituye la Clasificación de París. Estos algoritmos fueron combinados para realizar el esquema EUROclass, en un intento por unificar criterios de clasificación de los pacientes con IDCV. Este requiere la medición de los siguientes subtipos de células B: células B totales, células B de memoria IgD⁻ IgM⁻, células B transicionales y células B CD21^{low}. Y establece dos grupos principales: B⁺ con más de 1 % de células B y B⁻ con menos de 1 % de células B. El grupo B⁺ puede subdividirse a su vez en dos, para identificar a los pacientes con un defecto severo en la generación de células B de memoria: smB⁺ con más de 2 % de células B de memoria con cambio de isotipo y smB⁻ con menos de 2 % de células B de memoria con cambio de isotipo. A su vez, se pueden subdividir nuevamente de acuerdo con las concentraciones de células CD21^{low} que presenten. Y el grupo de pacientes smB⁻ pueden subdividirse en dos grupos de acuerdo a si presentan

valores normales o altos de células B transicionales: smB– Tr^{hi} con más de 9 % de células B transicionales y el grupo smB– Tr^{nom}, que presentan menos de 9 % de células B transicionales (Figura 2).^{12,13}

Desafortunadamente, la clasificación basada en células B de memoria ofrece limitada utilidad para el pronóstico ya que algunos pacientes pueden modificar su clasificación a lo largo del tiempo, pero la gran mayoría al menos por periodos cortos de tiempo mantienen fenotipos de células B estables.¹²

Clínicamente se pueden agrupar a los pacientes en cuatro categorías: otras complicaciones relacionadas con la enfermedad, citopenias, linfoproliferación policlonal (granulomas, neumonía linfocítica intersticial, linfadenopatías persistente inexplicable) y enteropatía de causa desconocida. Las últimas tres categorías se asocian con disminución en la supervivencia, mientras que la ausencia de comorbilidades representa un factor de buen pronóstico.¹⁴

Nosotros recomendamos que se utilicen ambas clasificaciones, debido a que deben ser complemento una de la otra y no ser tomadas en forma individual.

Complicaciones de IDCV

El conjunto de manifestaciones clínicas en IDCV constituyen seis categorías principales: infecciones, complicaciones pulmonares, enfermedad granulomatosa o linfocítica policlonal, autoinmunidad, enfermedades gastrointestinales y neoplasias (Figura 3).

Se recomienda que durante la evaluación inicial se busquen intencionadamente cada una de ellas y, ante su ausencia, realizar evaluaciones periódicas de acuerdo con la evolución clínica del paciente.

Infecciones

Más de 80 % de los casos cursará con infecciones respiratorias recurrentes como otitis media, neumonía y rinosinusitis, ocasionadas principalmente por bacterias encapsuladas. En una proporción menor se

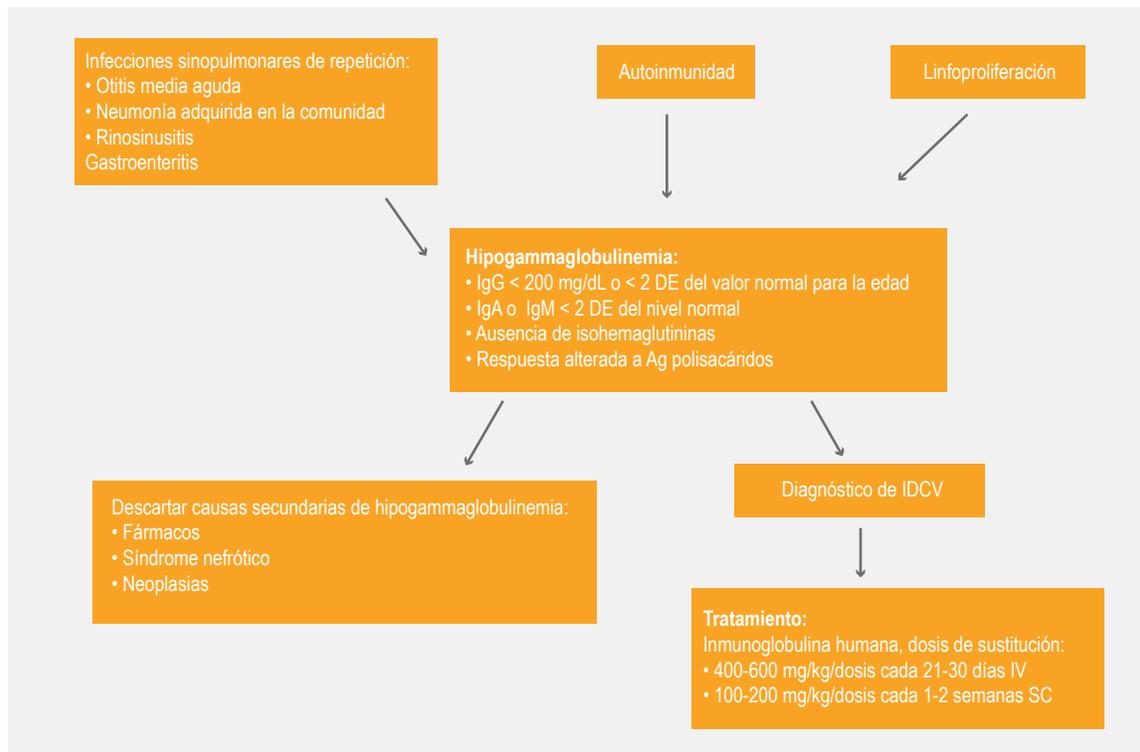


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de inmunodeficiencia común variable: espectro clínico, diagnóstico diferencial y tratamiento.

han reportado bacterias anaerobias, *Candida* y *Aspergillus fumigatus*.¹⁵

El segundo sitio más frecuente de procesos infecciosos es a nivel gastrointestinal, los microorganismos identificados son *Campylobacter jejuni*, *rotavirus* y *Giardia lamblia*.

Las infecciones cutáneas, oculares y renales se presentan en forma variable en 10 a 25 % de los casos.

Los pacientes que cursan concomitantemente con defectos en la inmunidad celular pueden presentar infecciones por gérmenes oportunistas como citomegalovirus, *Pneumocystis jirovecci*, micobacterias atípicas y criptococo.¹⁶

Manifestaciones gastrointestinales

Las manifestaciones gastrointestinales más frecuentes son diarrea crónica, hiperplasia nodular linfoidea y atrofia vellosa, que en conjunto se presentan en 20 a 60 % de los pacientes con IDCV.¹⁷

La causa de la enteropatía se desconoce, pero clínicamente se manifiesta con síntomas inespecí-

ficos como estreñimiento, dolor y distensión abdominal.¹⁶

Los hallazgos macroscópicos incluyen hiperplasia linfoide nodular, atrofia de vellosidades e inflamación inespecífica. Microscópicamente hay ausencia de células plasmáticas, infiltración intraepitelial de linfocitos e hiperplasia de folículos linfoides.¹⁹

El diagnóstico diferencial más importante es con enfermedad celíaca, el cual puede llegar a ser complejo. Sin embargo, la ausencia de células plasmáticas y la hiperplasia linfoide es característica de IDCV; la utilidad de los anticuerpos en este contexto es limitada.

A nivel hepático, la hiperplasia nodular regenerativa HNR se presenta en 5 % de los pacientes con IDCV y puede manifestarse únicamente como elevación aislada de transaminasas. Algunos casos pueden progresar rápidamente a hepatitis autoinmune e hipertensión portal.

Por lo tanto, ante la persistencia de pruebas de funcionamiento hepático anormales sin evidencia de otra causa, deberá considerarse la biopsia hepática,

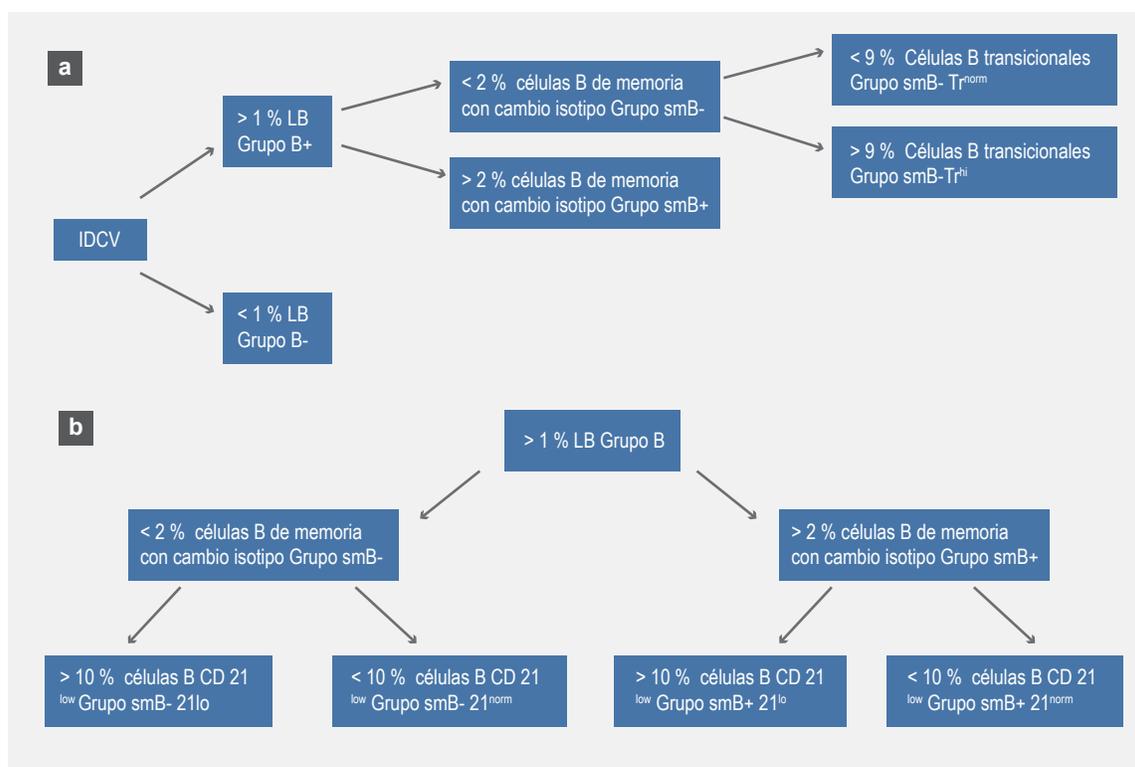


Figura 2. Clasificación EUROclass de inmunodeficiencias comunes variables.

que en caso de mostrar infiltrados linfoides y fibrosis justificará el uso de inmunosupresores, ya que el reemplazo de gammaglobulina no previene el desarrollo de la HNR.²⁰

Manifestaciones pulmonares

La enfermedad pulmonar se presenta en 30 a 70 % y es un motivo importante de morbimortalidad en pacientes con IDCV.

Las bronquiectasias están presentes en 30 a 70 % de los pacientes con IDCV y son atribuibles a infecciones recurrentes; *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* son los microorganismos que frecuentemente colonizan.²¹

Las enfermedades intersticiales incluyen neumonía intersticial linfoide y enfermedad linfocítica granulomatosa. Ambas se caracterizan clínicamente por disnea progresiva y tos; para su diagnóstico se requiere tomografía pulmonar de alta resolución, que mostrará infiltrados intersticiales, zonas

de opacidad y vidrio despulido con o sin fibrosis. Sin embargo, siempre que sea posible deberá realizarse el análisis histopatológico para distinguir ambas entidades, ya que la enfermedad linfocítica granulomatosa, aunque menos frecuente, tiene peor pronóstico.²²

Los pacientes con esplenomegalia, citopenias autoinmunes, IgA disminuida y el porcentaje bajo de células CD21^{low}, tienen alto riesgo de desarrollar enfermedad linfocítica granulomatosa.²²

El tratamiento de la enfermedad pulmonar está dirigido al problema subyacente.

La administración de gammaglobulina a dosis de 600 a 800 mg/kg/dosis es esencial para prevenir daño pulmonar.

En pacientes con enfermedad pulmonar intersticial el uso de esteroides, rituximab y azatioprina pueden considerarse, no obstante, los datos sobre su uso son limitados por lo que siempre deberá individualizarse el tratamiento.

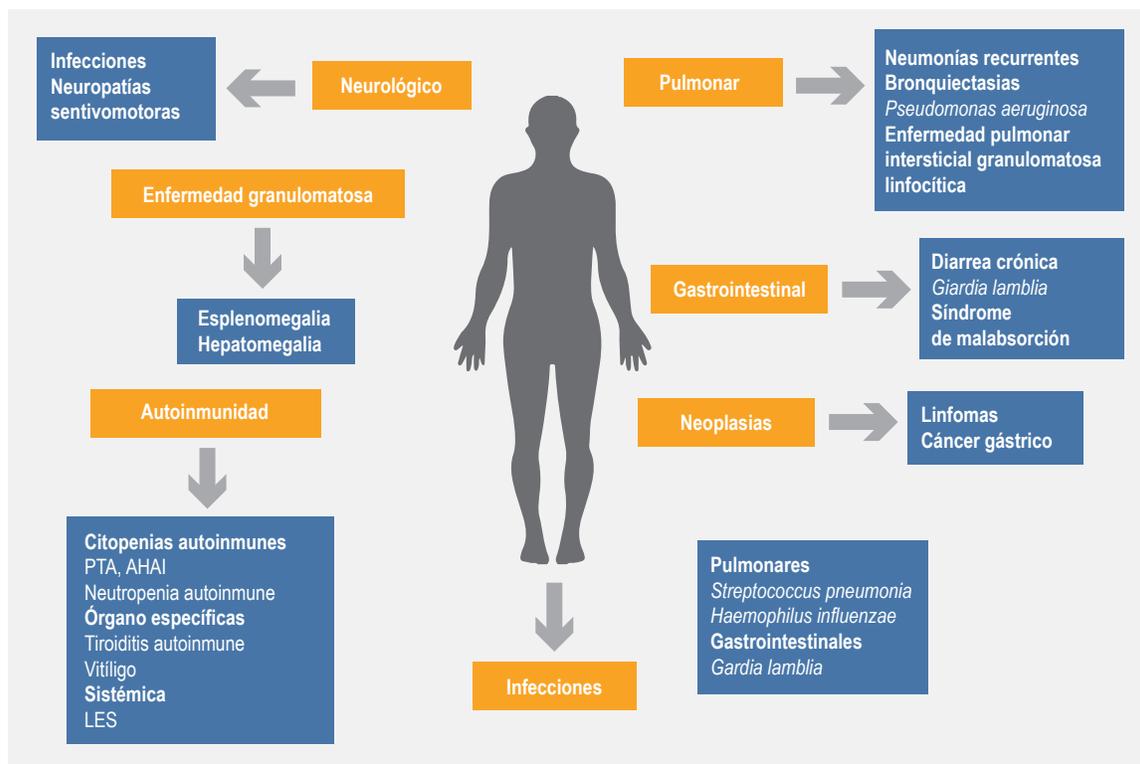


Figura 3. Características clínicas más frecuentes de los pacientes con inmunodeficiencia común variable. PTA, púrpura trombocitopénica autoinmune; AHAI, anemia hemolítica autoinmune; LES, lupus eritematoso sistémico.

Manifestaciones cardíacas

No existe mucha referencia en relación con alteraciones cardíacas en pacientes IDCV, la mayoría se asocian a las complicaciones pulmonares, como la afección de cavidades derechas e hipertensión pulmonar secundaria a neumopatía crónica.

Se han reportado otras alteraciones como dilatación del tronco de la aorta, aneurismas aórticos, insuficiencia mitral y tricuspídea.^{23,24}

Autoinmunidad

Las enfermedades autoinmunes están presentes en 20 a 30 % de los pacientes con IDCV y pueden ser la manifestación inicial o única.

Las más frecuentes son púrpura trombocitopénica autoinmune (PTA) y anemia hemolítica autoinmune (AHAI) con una prevalencia de 5 a 8 %, pero se han reportado prevalencias hasta de 50 %.^{25,26} Pueden presentar concomitantemente, neutropenia autoinmune, PTA y AHAI, dando lugar al síndrome de Evans.

Los pacientes adultos portadores de IDCV pueden presentar, además, enfermedades autoinmunes como artritis seronegativa, anemia perniciosa, síndrome de Sjögren, uveítis, vasculitis, tiroiditis, alopecia, vitíligo, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y lupus eritematoso sistémico.²⁷

El diagnóstico y el tratamiento de las citopenias autoinmunes son los mismos que en un paciente inmunocompetente, sin embargo, debemos tomar en cuenta los siguientes aspectos al utilizar inmunosupresores:

- Mantener las concentraciones de IgG séricas mayores a 800 mg/dL.
- Prescribir ciclos cortos de inmunosupresores.

En caso de pobre respuesta al tratamiento convencional puede prescribirse rituximab, con resultados favorables en 50 % de los casos. La esplenectomía deberá considerarse como última opción.²⁷

Linfoproliferación

La linfoproliferación no asociada con malignidad, se presenta en 20 a 30 % de los pacientes e incluye la presencia de hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatías en general.

Las linfadenopatías cervicales, mediastinales y abdominales son frecuentes; histopatológicamente se

caracterizan por hiperplasia linfoidea atípica o reactiva, inflamación granulomatosa y ausencia de células plasmáticas con centros germinales mal definidos.

Siempre deben ser valoradas para excluir una neoplasia, sobre todo cuando han crecido de forma aguda o se acompañan de síntomas B. En ausencia de malignidad requieren vigilancia periódica.²⁸

Enfermedad granulomatosa

La enfermedad granulomatosa, puede ser localizada o difusa y se presenta en 8 a 22 % de los pacientes con IDCV. Los sitios afectados son pulmón, bazo, piel, hígado, médula ósea, riñón, tracto gastrointestinal, ojos y cerebro. Las lesiones características son granulomas no caseificantes, variables en tamaño, y pueden aparecer dentro o fuera de los folículos linfoides y es considerada una expresión de desregulación inmune.

El tratamiento sugerido son los esteroides y se han reportado respuestas favorables con el uso de infliximab y anti-TNF.^{29,30}

Neoplasias

Constituyen la causa más importante de mortalidad temprana, 20 % de los pacientes adultos con IDCV desarrollaran alguna neoplasia. Los linfomas no Hodgkin son la causa más frecuente y en ocasiones son difícil de distinguir de una proliferación linfoide policlonal.

Los tumores sólidos como el cáncer gástrico, de mama, próstata, vejiga, páncreas, tiroides y pulmón también han sido descritos. El tratamiento es similar al que recibe un paciente inmunocompetente.^{31,32}

Manifestaciones neurológicas

Han sido descritas con poca frecuencia e incluyen meningitis, enfermedades autoinmunes del sistema nervioso central y neuropatías con afectación sensitiva y motora.³³

Tratamiento

Terapia de reemplazo con gammaglobulina

La piedra angular en el tratamiento de la IDCV es el reemplazo de IgG vía intravenosa o subcutánea, que previene infecciones bacterianas graves y complicaciones relacionadas con ellas, especialmente a nivel pulmonar.

La dosis inicial sugerida es de 400 a 500 mg/kg/mes para la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) que

se administra cada tres o cuatro semanas. El ajuste mensual de la dosis se basa en la clínica y en los niveles de IgG; en pacientes obesos se recomienda calcular de acuerdo con el peso corporal ideal.^{33,34,35}

Las reacciones más frecuentes durante la infusión son cefalea, náusea, vómitos, rubor, urticaria, escalofríos, mialgias, artralgias, dolor abdominal que responden a antihistamínicos, antiinflamatorios no esteroideos y a la disminución de la velocidad de infusión. La anafilaxia es poco común y está asociada a anticuerpos IgG anti-IgA presentes en algunos pacientes con IgA < 7 mg/dL, a pesar de esto, no es rutinario estudiar su presencia antes de iniciar el tratamiento.^{36,37}

Se han descrito complicaciones renales como la nefritis osmótica en pacientes que recibieron IGIV, la mayoría asociadas a sucrosa, aunque la lesión renal puede ocurrir en cualquier paciente y producto, por lo que la función renal debe monitorizarse regularmente.^{40,41}

En general, la aplicación ambulatoria de IGIV es segura. No existe un consenso en cuanto a los esquemas de administración de IGIV. En México se han propuesto esquemas que permiten su administración ambulatoria —sin premedicación— en tres a cinco horas, con incorporación de los pacientes a sus actividades cotidianas o laborales al término de la infusión, como el esquema ANCAR, el cual reporta reacciones leves moderadas en 12.9 %, y de ellas, la cefalea es la más frecuente en 3.1 %.³⁹

Respecto a la inmunoglobulina subcutánea (IGSC), la dosis de adultos es de 100 a 200 mg/kg/semana y los intervalos de dosificación pueden variar de una a dos veces por semana; para hacer la transición de IGIV a IGSC puede realizarse siete días después la última administración de IGIV debido a que la absorción de IGSC tarda de tres a siete días. Los niveles meseta también se puede alcanzar rápidamente con cinco infusiones diarias de la dosis semanal seguida de infusiones semanales. Las reacciones sistémicas de IGSC son raras.³⁴

Existen diferentes presentaciones de gammaglobulinas disponibles en todo el mundo, con variaciones en sus propiedades fisicoquímicas incluyendo pH, concentración de sodio, osmolaridad, contenido de IgA y estabilizadores. Por lo tanto, los productos de IgG no son intercambiables y las marcas no deben sustituirse entre sí sin una correcta evaluación de las características del paciente.^{34,39}

Trasplante

La terapia de sustitución con gammaglobulina no previene todas las complicaciones de la IDCIV, en algunos casos es necesario agregar terapia inmunosupresora, la cual está limitada por la ausencia de estudios científicos que avalen su seguridad y el riesgo de infecciones. El TCPH (trasplante de células progenitoras hematopoyéticas) ha surgido como una opción que favorece la reconstitución inmune en estos pacientes.⁴⁰

Rizzi *et al.* reportaron los primeros cuatro casos de TCPH en IDCIV, las indicaciones fueron linfoma, citopenia autoinmune y deterioro de la función respiratoria. Un paciente falleció por infección sistémica por adenovirus, *Aspergillus* y reactivación de virus de Epstein-Barr y citomegalovirus. De los sobrevivientes, los que tenían linfoma presentaron remisión completa del cuadro linfoproliferativo, aunque uno de ellos persistió con el reemplazo de IgG.⁴¹

Un estudio multicéntrico retrospectivo de 25 casos trasplantados por desregulación inmune —autoinmunidad, enfermedad granulomatosa o linfocítica—, linfoma e infecciones recurrentes reportó una mortalidad de 52 %, la causa principal fue la enfermedad injerto contra huésped en 43 %. La reconstitución inmune en los sobrevivientes, definida como la independencia de sustitución de inmunoglobulina, se logró solo en 50 %. Once de los 12 sobrevivientes lograron la resolución de la indicación primaria para el TCPH.^{41,42}

De acuerdo con estos resultados, la situación actual del TCHP en IDCIV es controversial, puede ser una opción terapéutica —pero no inicial— en pacientes seleccionados. Debido a su alta mortalidad y tasas bajas de reconstitución inmune debe ser restringido a pacientes con enfermedades linfoproliferativas y aquellos con complicaciones con evolución grave (autoinmunidad, enfermedad granulomatosa) en quienes las terapias convencionales han fallado.⁴²

Conclusión

La IDCIV es un síndrome compuesto por distintas entidades, las cuales condicionan manifestaciones clínicas variables que dificultan su diagnóstico y tratamiento oportuno.

Proponemos un algoritmo diagnóstico que ayude a su identificación en cualquier nivel de atención médica e impacte sobre la evolución de sus complicaciones y su pronóstico.

Referencias

1. Adams N, Hoehndorf R, Gkoutos G V., Hansen G, Hennig C. PIDO: the primary immunodeficiency disease ontology. *Bioinformatics*. 2011;27(22):3193-3199. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/bioinformatics/btr531>
2. Ameratunga R, Woon ST, Gillis D, Koopmans W, Steele R. New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutaneous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*. 2013;174(2):203-211. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12178>
3. Jolles S. The variable in common variable immunodeficiency: A disease of complex phenotypes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(6):545-556. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2013.09.015>
4. Sánchez LA, Maggadottir SM, Pantell MS, Lugar P, Rundles CC, Sullivan KE, et al. Two sides of the same coin: Pediatric-onset and adult-onset common variable immune deficiency. *J Clin Immunol*. 2017;37(6):592-602. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-017-0415-5>
5. Ameratunga R, Woon S, Gillis D, Koopmans W, Gillis D, Steele R. New diagnostic criteria for CVID. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(2):183-186.
6. Abbott JK, Gelfand EW. Common variable immunodeficiency: Diagnosis, management, and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(4):637-658. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2015.07.009>
7. Ameratunga R, Brewerton M, Slade C, Jordan A, Gillis D, Steele R, et al. Comparison of diagnostic criteria for common variable immunodeficiency disorder. *Front Immunol*. 2014;5(415):1-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2014.00415>
8. Dong J, Liang H, Wen D, Wang J. Adult common variable immunodeficiency. *Am J Med Sci*. 2016;351(3):239-243. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2015.12.010>
9. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, De-la-Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): Common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(1):38-59. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2015.07.025>
10. Kumar Y, Bhatia A. Common variable immunodeficiency in adults: current diagnostic protocol and laboratory measures. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013; 9(10):959-977. DOI: <http://dx.doi.org/10.1586/1744666X.2013.836967>.
11. Baldovino S, Montin D, Martino S, Sciascia S, Menegatti E, Roccatello D. Common variable immunodeficiency: Crossroads between infections, inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2013;12(8):796-801. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.11.003>
12. Yazdani R, Seify R, Ganjalikhani-Hakemi M, Abolhassani H, Eskandari N, Golsaz-Shirazi F, et al. Comparison of various classifications for patients with common variable immunodeficiency (CVID) using measurement of B-cell subsets. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(2):183-192. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2016.07.001>
13. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, et al. The EUROclass trial: Defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood*. 2008;111(1):77-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-06-091744>
14. Abolhassani H, Sagvand BT, Shokuhfar T, Mirminachi B, Rezaei N, Aghamohammadi A. A review on guidelines for management and treatment of common variable immunodeficiency. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(6):561-574. DOI: <http://dx.doi.org/10.1586/eci.13.30>
15. Angulo-Pérez G, Vivar-Acevedo E, Herrera-Sánchez D. Identificación de microorganismos asociados con rinosinusitis crónica en pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable. *Rev Alerg México*. 2016;63(1):26-31. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/143/290>
16. Jolles S. The variable in common variable immunodeficiency: a disease of complex phenotypes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(6):545-556. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2013.09.015>
17. López V, Rodríguez X, Olano C. Common variable immunodeficiency: Digestive involvement of a systemic disease. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2013;43(1):44-47.
18. Rodríguez-Negrete EV, Mayoral-Zavala A, Rodríguez-Mireles KA, De-León-Salazar OED, Hernández-Mondragón O, Gómez-Jiménez LM, et al. Prevalence of gastrointestinal disorders in adults with common variable immunodeficiency at specialty hospital Dr. Bernardo Sepulveda. *Rev Alerg Mex*. 2015;62(1):1-7.

19. Uzzan M, Ko HM, Mehandru S, Cunningham-Rundles C. Gastrointestinal disorders associated with common variable immune deficiency (CVID) and chronic granulomatous disease (CGD). *Curr Gastroenterol Rep.* 2016;18(4):17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11894-016-0491-3>
20. Song J, Lleo A, Yang GX, Zhang W, Bowlus CL, Eric-Gershwin M, et al. Common variable immunodeficiency and liver involvement. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-017-8638-z>
21. Nonas S. Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(4):753-766. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2015.07.004>
22. Hartono S, Motosue MS, Khan S, Rodriguez V, Iyer VN, Divekar R, et al. Predictors of granulomatous lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2017;118(5):614-620. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2017.01.004>
23. Human A, Murguía-Favela L, Benson L, Roifman I, Grunebaum E. Cardiovascular abnormalities in primary immunodeficiency diseases. *LymphoSign J.* 2015; 283):107-134. DOI: <http://dx.doi.org/10.14785/lpsn-2014-0013>
24. Cambray-Gutiérrez JC, Fernández-Muñoz MC, Del-Rivero-Hernández LG, López-Pérez P, Chávez-García A, Segura-Méndez NH. Cardiopatías estructurales y funcionales en pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable. *Rev Alerg Mex.* 2015;62(2):91-97. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/69/139>
25. Azizi G, Abolhassani H, Asgardoon MH, Alinia T, Yazdani R, Mohammadi J, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: Epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(2):101-115. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/1744666X.2016.1224664>
26. O'Farrill-Romanillos PM, Campos-Romero FH, Mendoza-Reyna LD, Amaya-Mejía AS, Galindo-Pacheco LV, González-Virla B, et al. Enfermedades hematológicas autoinmunes en adultos con inmunodeficiencia común variable. *Rev Alerg Mex.* 2012;59(4):187-191.
27. Xiao X, Miao Q, Chang C, Gershwin ME, Ma X. Common variable immunodeficiency and autoimmunity-an inconvenient truth. *Autoimmun Rev.* 2014;13(8):858-864. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.04.006>
28. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood.* 2012;119(7):1650-1657. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-09-377945>
29. Ardeniz Ö, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol.* 2009;133(2):198-207. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2009.05.001>
30. Arnold DF, Wiggins J, Cunningham-Rundles C, Misbah SA, Chapel HM. Granulomatous disease: distinguishing primary antibody disease from sarcoidosis. *Clin Immunol.* 2008;128(1):18-22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2008.03.510>
31. López-Rocha E, Rodríguez-Mireles K, Segura-Méndez NH, Yamazaki-Nakashimada MA. Malignancies in adult patients with common variable immunodeficiency. *Rev Alerg Mex.* 2015;62(1):22-27.
32. Cambray-Gutiérrez JC, Herrera-Sánchez DA, Blancas-Galicia L, O'Farrill-Romanillos PM. Clínica de inmunodeficiencias primarias en adultos. Experiencia en un hospital de tercer nivel. *Rev Alerg Mex.* 2016;63(4):334-341. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/171/379>
33. Nguyen JT-U, Green A, Wilson MR, DeRisi JL, Gundling K. Neurologic complications of common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol. J Clin Immunol.* 2016;36(8):793-800. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-016-0336-8>
34. Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, Grumach AS, King A, Bezrodnik L, Oleastro M, et al. Guidelines for the use of human immunoglobulin therapy in patients with primary immunodeficiencies in Latin America. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42(3):245-260. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2012.09.006>
35. Hodkinson JP. Considerations for dosing immunoglobulin in obese patients. *Clin Exp Immunol.* 2017;188(3):353-362. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12955>
36. Rodríguez-Mireles KA, Galguera-Sauceda A, Gaspar-López A, López-Rocha EG, Campos-Romero FH, Del-Rivero-Hernández LG, et al. Efectos adversos de la aplicación ambulatoria de inmunoglobulina

- intravenosa en adultos con inmunodeficiencia común variable. *Rev Alerg Mex.* 2014;61(3):131-140. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/37>
37. Bonilla FA. Intravenous immunoglobulin: Adverse reactions and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(6):1238-1239. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.08.033>
 38. Berger M. Adverse effects of IgG therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(6):558-566. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2013.09.012>
 39. Cantú T, Hoehn-Saric E, Burgess KM, Racusen L, Scheel PJ. Acute renal failure associated with immunoglobulin therapy. *Am J Kidney Dis.* 1995;25(2):228-234. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0272-6386\(95\)90003-9](http://dx.doi.org/10.1016/0272-6386(95)90003-9)
 40. Zhang R, Szerlip HM. Reemergence of sucrose nephropathy: Acute renal failure caused by high-dose intravenous immune globulin therapy. *South Med J.* 2000;93(9):901-904. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007611-200093090-00013>
 41. Rizzi M, Neumann C, Fielding AK, Marks R, Goldacker S, Thaventhiran J, et al. Outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(6):1371-1374. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.07.055>
 42. Wehr C, Gennery AR, Lindemans C, Schulz A, Hoenig M, Marks R, et al. Multicenter experience in hematopoietic stem cell transplantation for serious complications of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):988-997. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.11.029>