

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
ISMAEL COSIO VILLEGAS

TOMOGRAFÍA DE ALTA RESOLUCIÓN DE TÓRAX Y ESPIROMETRÍA EN
PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE: CORRELACIÓN CON
PARAMÉTROS CLÍNICOS E INMUNOLÓGICOS.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

SUB ESPECIALISTA EN

ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA

NADEZHDA CAMACHO ORDÓÑEZ

TUTOR DE TESIS:

DR. LUIS MANUEL TERÁN JUÁREZ

DRA. MARÍA DE LA LUZ H. GARCÍA CRUZ

MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Este trabajo fue realizado en el departamento de Alergia e Inmunogenética del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Dr. Ismael Cosío Villegas” (INER) y departamento de Alergia e Inmunología Clínica de UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret (CMN “La Raza”) IMSS . Los resultados están sujetos a derechos de autor y no pueden ser utilizados o publicados por terceros.

CO-TUTORES

Dr. Roberto Sotelo Robledo. Jefe del Departamento de Imagenología. INER
M. en C. Abdiel Antonio Ocampo. Asesor metodológico y estadístico.

INVESTIGADORES ASOCIADOS

UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” (CMN “La Raza”)-IMSS

Dr. Martin Becerril Ángeles. Jefe del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica.

Dra. María Dolores Mogica Martínez. Médico Adscrito al servicio de Alergia e Inmunología Clínica.

Dr. Marco Núñez Velázquez. Médico Adscrito al servicio de Alergia e Inmunología Clínica.

ÍNDICE

I. RESUMEN	5
II. INTRODUCCIÓN	7
III. MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS	9
MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS INFECCIOSAS	10
MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS NO INFECCIOSAS	12
BRONQUIECTASIAS	12
ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES	14
TUMORES DEL TRACTO RESPIRATORIO EN LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS	15
OTRAS COMPLICACIONES RESPIRATORIAS EN LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS	16
IV. DIAGNÓSTICO DE LAS COMPLICACIONES RESPIRATORIAS	16
PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR	16
TÉCNICAS DE IMAGEN	17
V. INMUNODEFICIENCIA COMUN VARIABLE (IDCV)	18
DEFINICIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	18
PREVALENCIA	20
FISIOPATOLOGÍA	20
CLASIFICACIÓN DE IDCV	22
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	24
TRATAMIENTO	28
Uso de Inmunoglobulina	28
Uso de antibióticos	29
PRONÓSTICO	29
VI. JUSTIFICACIÓN	31
VII. OBJETIVOS	32
OBJETIVO GENERALES	32
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
VIII. MATERIAL Y MÉTODOS	33
TIPO DE ESTUDIO	33
LUGAR Y POBLACIÓN DE ESTUDIO	33
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	33
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	33
TAMAÑO DE LA MUESTRA	33
PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO	33
MÉTODO ESTADÍSTICO	35
IX. RESULTADOS	36
X. DISCUSIÓN	44
XI. CONCLUSIONES	47
XII. BIBLIOGRAFÍA	48
XIII. ANEXOS	59

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de Inmunodeficiencias Primarias7

Tabla 2. Los diez signos de alarma para IDP8

Tabla 3. Manifestaciones y complicaciones respiratorias de IDP y frecuencia promedio 10

Tabla 4. Agentes etiológicos de infecciones respiratorias de acuerdo a la categoría de IDP 10

Tabla 5. Criterios Clínicos para un diagnóstico probable de IDCV 18

Tabla 6. Los diagnósticos que deben ser excluidos antes de dar un diagnóstico de IDCV 19

Tabla 7. Diagnóstico diferencial de hipogammaglobulinemia 19

Tabla 8. Defectos genéticos y expresión inmunológica 21

Tabla 9. Otras alteraciones inmunológicas en pacientes con IDCV 21

Tabla 10. Tipos de IDCV basadas en la alteración genética de las células B 22

Tabla 11. Clasificación de Freiburg, 2002 23

Tabla 12. Clasificación Paris, 2003 23

Tabla 13. Tipos de infecciones en los pacientes con IDCV 25

Tabla 14. Estudios existentes acerca de la detección de complicaciones pulmonares en IDCV 26

Tabla 15. Manifestaciones autoinmunes en IDCV 28

Tabla 16. Características demográficas y valores de inmunoglobulinas 37

Tabla 17. Manifestaciones respiratorias 38

Tabla 18. Parámetros en espirometría 39

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Circulo vicioso en el desarrollo de las bronquiectasias 13

Figura 3. TACAR de tórax (1) 41

Figura 4. TACAR de tórax (2) 42

Figura 5. TACAR de tórax (3) 43

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Inicio de los síntomas 36

Gráfica 2. Edad del diagnóstico de los pacientes 37

I.RESUMEN

Antecedentes. La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es la más frecuente de las inmunodeficiencias primarias en adultos, afecta las vías respiratorias y por lo general se diagnóstica tardíamente, lo que conlleva el desarrollo de daño pulmonar permanente en la mayoría de los pacientes. Además de las infecciones respiratorias de repetición, los pacientes con IDCV cursan con enfermedad pulmonar crónica de la vía aérea en especial bronquiectasias y con menor frecuencia enfermedad pulmonar intersticial. En conjunto todas estas manifestaciones causan un exceso de morbilidad y mortalidad temprana. **Objetivo general.** Determinar las características clínicas, tomográficas y espirométricas en pacientes con IDCV en dos centros de referencia. **Objetivos específicos.** Describir las características clínicas e inmunológicas de los pacientes con IDCV. Identificar las principales manifestaciones respiratorias de IDCV en nuestra población. Determinar las asociaciones clínicas e inmunológicas con cada uno de los patrones en tomografía de tórax y determinar las asociaciones clínicas e inmunológicas con el patrón en espirometría. **Métodos.** Estudio retrospectivo en el que se evaluaron pacientes con diagnóstico de IDCV en dos centros de referencia de IDP en el periodo comprendido de Marzo de 2012 a Junio de 2015. El diagnóstico se confirmó de acuerdo a los criterios de ESID, 2015. Se recolectaron datos clínicos, inmunológicos, espirometría y tomografía de alta resolución de tórax de cada paciente. La tomografía fue evaluada por un médico radiólogo. Se realizó correlación de hallazgos clínicos, inmunológicos y radiológicos. **Resultados.** El diagnóstico se confirmó en 22 pacientes, siendo 23% (n=5) del género masculino y 77% (n=17) del femenino. Los primeros síntomas ocurrieron a una edad media de 16.67 años. El retraso en el diagnóstico fue de 8.5 años. Los días perdidos en promedio fueron de 76. La media total de IgG, IgM, IgA e IgE al momento del diagnóstico fue 137.4, 50.3, 17.0 y 5.26, respectivamente. La media para CD3 fue 1701.2, 708 para CD4 y 966 para CD8. Con respecto a manifestaciones respiratorias 95% de nuestros pacientes presentó manifestaciones no infecciosas y el 100% manifestaciones infecciosas. Los eventos promedio de otitis media fueron de 3.9, sinusitis 3.36 neumonía de 2.3 por año. Enfermedad pulmonar crónica se encontró en 2 pacientes. Datos sugerentes de enfermedad pulmonar intersticial en 3 y ninguno con enfermedades linfoproliferativas. Las alteraciones más frecuentes en tomografía fueron bronquiectasias en 16 pacientes (72.7%). En espirometría se encontraron alteraciones en el 59% de nuestros pacientes. Encontramos que hay 0.64 más eventos de neumonía en pacientes con bronquiectasias. La relación CD4/CD8 invertida se asoció con la presencia de 4.9 veces más bronquiectasias. **Conclusiones.** Los picos de presentación son en la primera y tercera década de la vida. El retraso del diagnóstico es prolongado y esto aumenta la morbimortalidad Todos nuestros pacientes presentaron infecciones en vías aérea superior e inferior. La TACAR es una prueba diagnóstica confiable para el diagnóstico de bronquiectasias. La TACAR y pruebas de funcionamiento pulmonar deben ser considerada en todos los pacientes con síntomas pulmonares crónicos como monitor de la progresión de la enfermedad. Este es el primer reporte en el cual la relación CD4/CD8 se asocia a 4.9 veces más riesgo de presentar bronquiectasias.

TOMOGRAFÍA DE ALTA RESOLUCIÓN DE TÓRAX Y ESPIROMETRÍA EN PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE: CORRELACIÓN CON PARÁMETROS CLÍNICOS E INMUNOLÓGICOS.

II. INTRODUCCIÓN

En 1952 se describió el primer paciente con agamaglobulinemia¹. Desde entonces, nuestro entendimiento de la fisiología del sistema inmune ha aumentado mediante el estudio de mutaciones específicas. *Vetrie et al* identificaron el gen asociado con Agamaglobulinemia ligada al X en 1993².

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) comprenden defectos hereditarios del sistema inmune, caracterizados por un incremento en el riesgo de infecciones y en muchos casos, susceptibilidad a autoinmunidad o malignidad³. Las IDP afectan a componentes del sistema inmune innato y adaptativo, incluyendo linfocitos B, linfocitos T, proteínas del complemento, macrófagos, células dendríticas, células NK y neutrófilos⁴.

Los avances recientes en Biología Molecular han ayudado a identificar el defecto primario. La caracterización genética es esencial para el diagnóstico preciso y tratamiento de pacientes con estas condiciones⁵.

El número de IDP conocidas ha incrementado considerablemente a través de 2 líneas de investigación: el análisis genético minucioso de los fenotipos clínicos conocidos y la investigación de nuevos fenotipos clínicos⁶. Más de 200 formas de IDP han sido descritas a la fecha. Se clasifican en nueve grupos de acuerdo a la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas y al Comité de Clasificación de Inmunodeficiencias Primarias (Tabla 1)⁷. Las deficiencias primarias de anticuerpos son la forma más común de IDP en humanos. Anteriormente eran atribuidos a defectos intrínsecos en las células B. Ahora se sabe que puede ser causado por alteración en otros tipos celulares incluyendo al sistema inmune innato y células T⁸.

Tabla 1. Clasificación de Inmunodeficiencias Primarias

1. Inmunodeficiencias combinadas sin fenotipo característico
2. Inmunodeficiencias combinadas con fenotipo característico
3. Deficiencia predominante de anticuerpos
4. Enfermedades por falta de regulación del sistema inmune
5. Defectos congénitos en el número y/o función de fagocitos
6. Defectos en inmunidad innata
7. Alteraciones autoinflamatorias
8. Deficiencias complemento
9. Fenocopias de Inmunodeficiencias Primarias

Las IDP confieren predisposición a infecciones por microorganismos oportunistas: *VEB*, *Neisseria*, *VPH*, *Streptococcus Pneumoniae*, *micobacterias*, *VHS* y *Cándida Albicans*⁹. Además, en algunos pacientes las IDP se asocian a alergia, angioedema, hemofagocitosis, autoinmunidad, microangiopatía trombótica y cáncer como resultado de errores innatos en la inmunidad y metabolismo⁶. El descubrimiento de estas asociaciones hace indispensable el conocimiento de la prevalencia de IDP en la población general.

Los 10 signos de alarma para sospecha de IDP fueron publicados en 1993 por la Fundación de Jeffrey Modell basados en un consenso de expertos¹⁰, los cuales tienen reconocimiento internacional y han contribuido al diagnóstico oportuno de IDP. La presencia de dos o más hacen necesaria la investigación para descartar IDP¹¹ (tabla 2), hay que considerar que los signos de alarma podrían no cubrir todas las manifestaciones clínicas de IDP, por lo que solo deben ser considerados como orientadores para la sospecha de IDP.

Tabla 2. Los diez signos de alarma para IDP

10 Signos de alarma para IDP en niños	10 Signos de alarma para IDP en adultos
4 o más infecciones de oído en 1 año	2 o más infecciones de oído en un año
2 o más sinusitis en 1 año	2 o más sinusitis en 1 año en ausencia de alergia
2 o más meses con antibiótico con poco efecto	1 neumonía por año por más de 1 año
2 o más neumonías en 1 año	Diarrea crónica con pérdida de peso
Falla de medro	Infecciones virales recurrentes (gripe, herpes, verrugas y condiloma)
Abscesos cutáneos o en órganos recurrentes	Necesidad recurrente de antibióticos intravenosos para tratamiento de infecciones
Infección persistente por hongos en piel o mucosa oral	Abscesos cutáneos o en órganos recurrentes
Necesidad recurrente de antibióticos intravenosos para tratamiento de infecciones	Infección persistente por hongos en piel o mucosa oral
2 o más infecciones severas, incluyendo septicemia	Infecciones por oportunistas
Historia familiar de IDP	Historia familiar de IDP
IDP: Inmunodeficiencia Primaria. Estos signos de alarma fueron desarrollados por el consejo médico de la Fundación de Jeffrey Modell.	

Las IDP son consideradas enfermedades raras. La Unión Europea define enfermedades raras a aquellas que afectan a menos de 5/10,000 RNV¹². Están sub-diagnosticadas y el índice de sospecha es bajo en médicos de primer contacto^{13,14}. La Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (LASID) hasta noviembre de 2014 cuenta con un registro de 5,467 casos de IDP; 903 son pacientes mexicanos. Desafortunadamente, las cifras reportadas y las estimaciones obtenidas por otros autores dejan claro que las IDP están sub-diagnosticadas y sub-reportadas en nuestro país¹⁵.

Aproximadamente 50% de las IDP conocidas están asociadas con defectos en las células B que resultan en una inadecuada producción de anticuerpos específicos¹⁶, las que se reportan con mayor prevalencia son el déficit selectivo de IgA, Inmunodeficiencia común variable (IDCV) y agammaglobulinemia ligada al X (ALX). El 20% de las IDP son inmunodeficiencias combinadas de

células T y B.¹⁷ De las cuales la inmunodeficiencia combinada severa (IDCS) es la forma más grave; donde la supervivencia más allá del primer año de vida es rara en pacientes no tratados. Aproximadamente 50% de los casos de IDCS están ligados al cromosoma X. El 10% de las IDP resulta por defectos en la maduración o función de las células T, por ejemplo Síndrome de Di George, mientras que el 18% resulta por alteraciones en los fagocitos, como por ejemplo enfermedad granulomatosa crónica (EGC) o defectos en la adhesión leucocitaria.⁴ Las deficiencias del complemento son las menos frecuentes y el más común es la deficiencia de C2. El diagnóstico se establece de acuerdo a criterios publicados por la OMS y la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID)^{18,19}.

Tienen un amplio rango de presentación que va desde patologías potencialmente benignas como el déficit selectivo de IgA hasta diagnósticos catastróficos, como inmunodeficiencia Combinada Severa (IDCS), el 70% de las IDP humorales cursan con alteraciones pulmonares^{10,11}; las cuales se dividen en cinco categorías según algunos autores^{20,21}: (1) manifestaciones no infecciosas, (2) infecciosas, (3) enfermedad pulmonar crónica, (4) condiciones inflamatorias crónicas, (5) enfermedades linfoproliferativas. Estas manifestaciones representan una causa significativa de morbi-mortalidad^{22,23}. La tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) en combinación con otras técnicas de imagen y exámenes de laboratorio juegan un papel importante en la detección y caracterización del daño a nivel pulmonar²⁴.

III. MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS.

Los síntomas y complicaciones respiratorias representan una causa significativa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con IDP. La tomografía computarizada en combinación con otras técnicas de imagen y exámenes de laboratorio juegan un papel importante en la detección, caracterización y cuantificación del daño pulmonar.²¹ Otro papel importante de las técnicas de imagen es evaluar la progresión del daño pulmonar, por lo que se debe realizar con regularidad especialmente en pacientes con deficiencia de anticuerpos. Las complicaciones respiratorias infecciosas pueden manifestarse desde etapas tempranas (tabla 3)²². Las complicaciones no infecciosas y manifestaciones clínicas aparecen usualmente durante el curso de IDP en la adolescencia o edad adulta. Los síntomas respiratorios de repetición representan una señal de atención para IDP y afectan tanto a vías aéreas superiores como inferiores. Las complicaciones a nivel de vías aéreas inferiores son usualmente consideradas más importantes y específicas para IDP ya que pueden determinar el pronóstico del paciente. Los síntomas respiratorios han sido divididos en infecciosos y no infecciosos.

Tabla 3. Manifestaciones y complicaciones respiratorias de IDP y frecuencia promedio

Manifestaciones respiratorias	Frecuencia
1. Infecciones respiratorias (rinosinusitis, otitis media, bronquitis y neumonía)	↑↑↑↑
2. Complicaciones y secuelas de infecciones respiratorias (bronquiectasias, abscesos pulmonares, empiema y neumatoceles)	↑↑
3. Alteraciones estructurales de la vía aérea (engrosamiento bronquial y atrapamiento aéreo)	↑↑
4. Enfermedad pulmonar intersticial (neumonía intersticial linfoide)	↑
5. Enfermedades linfoproliferativas (linfoma, enfermedades linfoproliferativas benignas y linfadenopatía)	Raro

Los síntomas y complicaciones en vías aéreas pueden ser inferiores o superiores. Las complicaciones de vías aéreas inferiores se consideran más importantes y más específicas para IDP. De acuerdo a otra clasificación²¹ pueden ser divididas en: infecciones de vías aéreas, enfermedades en vías aéreas, enfermedad pulmonar intersticial y enfermedad maligna.

Manifestaciones respiratorias infecciosas

Las infecciones respiratorias de repetición son un problema universal, es importante discriminar entre un paciente con susceptibilidad normal a infecciones, morbilidad transitoria a infecciones sin complicaciones y consecuencias y pacientes con morbilidad respiratoria complicada, grave y riesgo incrementado de infecciones que señala el posible defecto inmune²⁵. Las infecciones respiratorias muestran un espectro de patógenos etiológicos típicos de acuerdo al defecto inmune que puede ser de ayuda en el diagnóstico de IDP específico (tabla 4)^{14,21}.

Tabla 4. Agentes etiológicos de infecciones respiratorias de acuerdo a la categoría de IDP

Deficiencia de anticuerpos	Inmunodeficiencias combinadas de Cel. T y B	Inmunodeficiencias fagocíticas	Inmunodeficiencias del complemento
Bacterias encapsuladas (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> y <i>Moraxella catarrhalis</i>)	Bacterias encapsuladas (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> y <i>Moraxella catarrhalis</i>)	Microorganismos catalasa-positivos (<i>Burkholderia</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Serratia</i> y <i>Staphylococcus aureus</i>)	Bacterias encapsuladas (<i>Neisseria sp.</i> y <i>Streptococcus pneumoniae</i>)
Otras bacterias (<i>Bordetella pertussis</i>)	Virus (Virus sincitial respiratorio, adenovirus, parainfluenza 3, paramixovirus y citomegalovirus)	Hongos (<i>Aspergillus</i> , <i>Nocardia</i> y <i>Candida</i>)	
Bacterias oportunistas (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Bacterias oportunistas (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Pneumocystis jiroveci</i>)	Micobacterias atípicas (Incluyendo la cepa de la vacuna BCG)	
Bacterias atípicas (<i>Mycoplasma</i> y <i>Chlamydomphilla</i>)	Micobacterias atípicas (Incluyendo la cepa de la vacuna BCG)		
Hongos (<i>Aspergillus</i> y <i>Scedosporium</i>) → Síndrome híper-IgE	Hongos (<i>Aspergillus</i> , <i>Scedosporium</i> , <i>Candida</i> , <i>Histoplasma</i> y <i>Cryptococcus</i>)		
Virus (<i>Rhinovirus</i> , virus del herpes simple y citomegalovirus)			

En las IDP por anticuerpos los síntomas suelen aparecer luego de los primeros 6 meses de vida, aunque pueden ocurrir antes²⁶; la historia clínica completa es la herramienta más importante para su sospecha. Los pacientes con infecciones superiores e inferiores recurrentes en los que la frecuencia, gravedad y la evolución del patógeno aislado es inusual o fuera de contexto deben ser abordados para descartar IDP. Un dato de alarma son las infecciones recurrentes y por el mismo patógeno.²⁷ Los defectos más comunes son: déficit selectivo de IgA, déficit de subclases de IgG y deficiencia de anticuerpos específicos; las manifestaciones que dan estos últimos son leves. Dentro de estas inmunodeficiencias las que presentan mayor número de manifestaciones son IDCV y ALX las cuales cursan con infecciones crónicas y recurrentes de vía aérea (sinusitis, otitis media, bronquiectasias y neumonías). La frecuencia de infecciones pulmonares incluyendo neumonía varía del 37-90% y la de infecciones sinusales del 19-98%. En IDCV la neumonía recurrente, sinusitis y otitis media se encuentran en la mayoría de los pacientes y esto se ha relacionado con los niveles de IgG sérica menor a 400mg/dL. Las infecciones no controladas llevan a cambios crónicos expresados como procesos pulmonares intersticiales o el desarrollo de bronquiectasias²⁸. El hallazgo de bronquiectasias debe elevar la sospecha diagnóstica. El diagnóstico de IDP humoral tiene un importante retraso en el diagnóstico a pesar de la presencia de síntomas crónicos; teniendo impacto en la calidad de vida del paciente.

La neumonías recurrentes son uno de los signos más frecuentes de IDP humoral, causadas por bacterias encapsuladas: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus sp.* En las fases tempranas *H.influenzae* y *S.pneumoniae* causan exacerbaciones de los síntomas respiratorios, mientras que en fases posteriores y conforme progresa el daño pulmonar se encuentran *Pseudomonas* y *S.aureus*²⁹. *Mycoplasma* puede causar neumonitis crónica en ALX³⁰. Además estos pacientes tienen susceptibilidad aumentada a infecciones virales. Hay algunas diferencias en el curso natural de infecciones como rinovirus que son frecuentes y prolongadas. También se han reportado infecciones graves causadas por virus de varicela zoster, herpes simple y citomegalovirus. Algunos oportunistas pueden presentarse. En pacientes con síndrome de Hiper-IgE las infecciones por *staphylococcus* son muy frecuentes. Las neumonías de repetición llevan al desarrollo de bronquiectasias y neumatoceles, que sirven como foco de infección y permiten el desarrollo de infecciones por hongos³¹.

Del 75-84% de los pacientes con IDCV tienen al menos un episodio de neumonía previo al diagnóstico.³² El riesgo de enfermedad pulmonar crónica es mucho más alto en pacientes con IDCV que en aquellos con ALX, debido al diagnóstico tardío en IDCV. EN ALX, menos de un tercio tienen enfermedad pulmonar crónica. Los niveles de IgG de 500mg/dL son inadecuados para prevenir enfermedad pulmonar crónica.^{33,34} En niños el retraso en el diagnóstico impacta en el crecimiento y desarrollo. Comparado con adultos tienen mayor frecuencia de otitis media, debido a las características de vía aérea superior en niños³⁵.

La terapia apropiada usando inmunoglobulina de restitución y antibióticos lleva a la disminución de la frecuencia y gravedad de infecciones con un impacto significativo en la calidad de vida y el pronóstico de estos pacientes. Sin embargo, la aplicación de inmunoglobulina intravenosa puede ser, por otra parte, raramente asociada a complicaciones pulmonares como embolismo pulmonar, edema, derrame pleural y daño pulmonar. La terapia con gammaglobulina es altamente efectiva y segura y en pacientes con reacciones a la vía intravenosa existe la opción de cambiarla a aplicación subcutánea con excelente perfil de seguridad³⁶.

En un estudio con 58 pacientes pediátricos con IDP el lavado broncoalveolar y la broncoscopía, demostraron ser clínicamente útiles y establecieron una tasa de diagnóstico global del 94%. La tasa de infección fue del 74.2%; en el 53% de los casos se logró aislar el agente infeccioso. Los agentes infecciosos aislados fueron: *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *E. coli*, *Acinetobacter*, *Proteus* y *Aspergillus*. En pacientes que no recibían profilaxis se aisló *P. jirovecii*. Los autores concluyen que estos dos métodos podrían ser considerados como herramienta para el diagnóstico inicial en pacientes pediátricos con IDP³⁷.

Manifestaciones respiratorias no infecciosas

Las complicaciones respiratorias no infecciosas son resultado de las infecciones pulmonares recurrentes o consecuencia de las IDP. Las infecciones pulmonares por bacterias piógenas llevan a atrapamiento aéreo, engrosamiento de la pared bronquial, atelectasias y bronquiectasias²¹.

Bronquiectasias

Las bronquiectasias son el resultado de infecciones crónicas no controladas en las vías respiratorias inferiores (figura 1)³⁸. Su incidencia en asociación con IDP es mucho menor en niños que en adultos³⁵. Se pueden observar en etapas tempranas de la inmunodeficiencia común variable y es una de las principales complicaciones a largo plazo. Es recomendable hacer una evaluación periódica mediante técnicas de imagen, especialmente en inmunodeficiencias humorales e inmunodeficiencias combinadas de células T y B. Las bronquiectasias se manifiestan en etapas más tempranas de la Agammaglobulinemia Ligada al X con comparación con IDCV, debido a que las infecciones pulmonares aparecen más rápido en ALX que en IDCV. Las bronquiectasias y el engrosamiento de la pared bronquial ocurren en el 17 al 76 % de los pacientes con déficit de anticuerpos³⁹, las cuáles afectan principalmente los lóbulos medio e inferior y con menor frecuencia lóbulos superiores. Hasta un 73 % de los pacientes con IDCV desarrollan complicaciones pulmonares crónicas como las bronquiectasias y el engrosamiento de la pared bronquial, siendo estas las más frecuentes⁴⁰. En las formas menos graves de IDP humorales la incidencia de bronquiectasias es mucho menor. Radiológicamente las bronquiectasias pueden ser cilíndricas,

bilaterales y difusas. La tomografía computarizada de tórax de alta resolución (TACAR) debe considerarse en todos los pacientes con síntomas respiratorios crónicos para monitorizar el progreso de la enfermedad. Los hallazgos característicos en la TACAR en pacientes con IDP incluyen bronquiectasias, engrosamiento de la pared bronquial, opacidades, árbol en gemación y bronquios visibles a 2 cm de la superficie pleural ²³. El retraso en el diagnóstico es directamente proporcional al desarrollo de bronquiectasias, éstas correlacionan significativamente con los síntomas clínicos y la calidad de vida; la presencia de bronquiectasias al momento del diagnóstico tiene mal pronóstico ²⁹. El diagnóstico temprano y el manejo agresivo se puede modificar el pronóstico de los pacientes. ⁴¹.

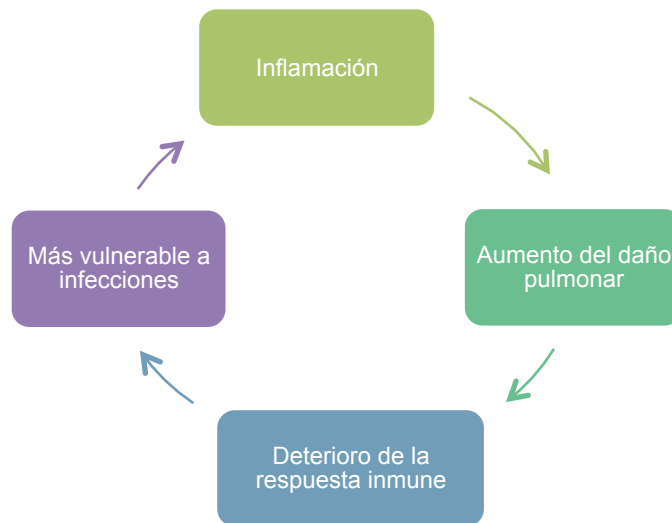


Figura 1. Ciclo vicioso en el desarrollo de las bronquiectasias. En las bronquiectasias el equilibrio entre el huésped y el patógeno se pierde. Deficiencias en la respuesta inmune llevan al desarrollo de bronquiectasias. La destrucción de la arquitectura bronquial normal conduce a una variedad de alteraciones en las vías respiratorias. Aunque la respuesta inmune es fundamental para la eliminación de patógenos, la inflamación contribuye no sólo a un mayor daño en los pulmones, sino que afecta la respuesta inmune haciendo que al huésped más vulnerables a las infecciones posteriores. Esto constituye la hipótesis del círculo vicioso en bronquiectasias.

El tratamiento agresivo con antibióticos, fisioterapia y terapia de reemplazo con inmunoglobulina en dosis adecuadas son las estrategias de prevención más importantes. El tratamiento apropiado puede retrasar el desarrollo y alterar el curso natural de las bronquiectasias. El inicio temprano de la terapia de reemplazo con inmunoglobulina, reduce la probabilidad de desarrollo de bronquiectasias y disminuye la necesidad de intervenciones quirúrgicas al menos en algunos pacientes ³⁵. Estudios recientes muestran que en la infancia la bronquiectasias secundaria a IDP no siempre son una condición progresiva y que el tratamiento adecuado puede reducir o incluso evitar la progresión de la enfermedad ²³. Sin embargo, diversos autores han observado desarrollo de bronquiectasias a pesar la terapia con Inmunoglobulina intravenosa (IVIG); probablemente debido a la inflamación local persistente ⁴².

Enfermedades pulmonares intersticiales

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) representan una de las complicaciones más importantes de las IDP. Su aparición en la infancia es muy rara. Las complicaciones no infecciosas crónicas son las principales características en pacientes con IDCV.

Cuando los pulmones son afectados con lesiones granulomatosas y linfoproliferativas (neumonía intersticial linfocítica, bronquiolitis folicular, hiperplasia linfoide) asociado a IDCV se denomina enfermedad pulmonar intersticial granulomatosa-linfocítica (EPIGL), actualmente constituye una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad. La patología pulmonar en el caso de las EPI incluye neumonía intersticial linfocítica, bronquiolitis folicular, enfermedad pulmonar granulomatosa y neumonía organizada. Bronquiolitis folicular, hiperplasia nodular linfoide, infiltrados linfoides reactivos y la neumonía intersticial linfocítica son las formas de la hiperplasia linfoide pulmonar que se incluyen dentro del término general EPIGL. La EPIGL representa la combinación patológica de granulomas e hiperplasia linfoide.⁴³ Parece ser distinta de la bronquiectasias secundarias a infecciones recurrentes y posee algunas similitudes (pero también diferencias notables) con la sarcoidosis^{43,44}.

Las enfermedades estructurales de las vías respiratorias y las EPI en la IDCV presentan características clínicas e inmunológicas diferentes, que pueden influir en el diagnóstico y seguimiento de la patología pulmonar en estos pacientes. La patogénesis de estas dos entidades es diferente. Mientras que la enfermedad estructural de las vías respiratorias se debe principalmente al efecto acumulativo de las infecciones recurrentes seguida de una cicatrización del tejido pulmonar, las EPI por lo general son el resultado de una desregulación inmune. Sin embargo, se han descrito algunas formas de "EPI post-infección". La incidencia de nódulos pulmonares en pacientes con IDCV es alta (aproximadamente del 20% al 40%), se correlaciona con esplenomegalia y fenómenos autoinmunes. La presencia de EPIGL se asocia con un peor pronóstico y con una mayor prevalencia de los trastornos linfoproliferativos. La neumonitis intersticial puede ser aislada⁴⁵.

Aunque los pulmones son los órganos comúnmente más afectados por la enfermedad granulomatosa en IDCV, también se pueden encontrar granulomas en otros órganos como la piel, el hígado, el bazo y el tracto gastrointestinal. El tipo y la gravedad de las lesiones pulmonares no se correlacionan con el tipo de inmunodeficiencia o con la gravedad de la afectación sinusal⁴⁶. Mientras que la neumonía bacteriana recurrente y la supuración bronquial son las complicaciones más frecuentes en pacientes con IDCV⁴⁷.

Las enfermedades pulmonares intersticiales pueden ser asintomáticas en la etapa inicial, por lo tanto, es recomendable monitorizar a todos los pacientes, con el objeto realizar una detección temprana y prevenir la progresión de la enfermedad. La etiología de las enfermedades granulomatosas aún es desconocida, uno de los factores que se ha demostrado contribuye a su

desarrollo es la infección por virus herpes humano tipo 8⁴³. Las características radiológicas de la EPIGL incluyen infiltrados intersticiales difusos en la radiografía simple, consolidación, patrón en “vidrio esmerilado” e infiltrados reticulares en la TACAR. También se pueden encontrar micronódulos pulmonares, linfadenopatía torácica, engrosamiento septal interlobular y consolidación pulmonar multifocal. Pacientes con otras inmunodeficiencias pueden tener evidencias radiológicas y funcionales de EPI pero su frecuencia y tipo no son completamente apreciados. Varios patrones histológicos se han reportado incluyendo neumonía intersticial linfocítica (NIL), neumonitis intersticial granulomatosa, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BOOP) y neumonía intersticial usual (NIU). En los pacientes con deficiencias de anticuerpos, especialmente en aquellos con infecciones respiratorias de repetición son frecuentes las EPI y mucho más prevalentes de lo esperado para la población general⁴⁸. La deficiencia de subclases de IgG es la alteración más común asociada con EPI. No existe una característica histológica o radiológica particular que se relacione consistentemente con una inmunodeficiencia en particular. Existen varios reportes de pacientes con deficiencia selectiva de IgA con enfermedad pulmonar crónica, especialmente cuando se asocia con la deficiencia de IgG2⁴⁹.

La presencia de neumatoceles es el hallazgo radiológico típico en pacientes con Síndrome de Hiper-IgE, son un signo típico de síndrome de Hiper-IgE autosómico dominante y pueden ser el sitio favorable para la proliferación de hongos³¹.

Tumores del tracto respiratorio en las inmunodeficiencias primarias

Los tumores malignos son la segunda causa de muerte en IDP. El riesgo de desarrollar tumores malignos varía del 1 al 25 %, pero los niños con IDCV y síndrome de Wiskott-Aldrich cuentan con un mayor riesgo⁵⁰. Del 30% al 60% de los tumores se asocia con el virus de Epstein-Barr, es importante distinguir entre enfermedades benignas linfoproliferativas (hiperplasia linfoide del parénquima, hiperplasia folicular reactiva) y tumores malignos.

En cuanto a los tumores pulmonares sólidos, sólo hay pocos reportes de casos, generalmente son secundarios a metástasis; estas complicaciones se consideran poco frecuentes en pacientes con IDP. El timoma puede ocurrir en IDCV y se denomina Síndrome de Good⁵¹.

Los pacientes con IDCV frecuentemente desarrollan enfermedades linfoproliferativas y el riesgo de linfoma maligno se incrementa en más de 300 veces. El linfoma No-Hodgkin (especialmente de alto grado de células B) es más común que el linfoma de Hodgkin. Aproximadamente el 8% de los pacientes con IDCV desarrollan linfoma no Hodgkin y <1% de los pacientes con IDP humoral desarrollan linfoma de Hodgkin²². Existe la posibilidad de una enfermedad linfoproliferativa benigna como la hiperplasia linfoide del parénquima pulmonar.

Otras complicaciones respiratorias en las Inmunodeficiencias primarias

En los pacientes con inmunodeficiencias humorales, las enfermedades alérgicas (rinitis, asma, alergia alimentaria) se pueden observar con frecuencia. Muchos pacientes a pesar de tener el tratamiento apropiado presentan tos productiva crónica, que suele ser el sello distintivo de la sinusitis crónica o bronquitis³⁵. A pesar de algunas similitudes en el cuadro clínico de la discinesia ciliar primaria e IDCV, estas dos enfermedades requieren diferentes enfoques terapéuticos. Existe en la literatura un reporte de un paciente con ambas enfermedades. Por lo tanto, en un paciente con un diagnóstico ya establecido de enfermedad pulmonar crónica con deterioro clínico en curso, se debe recomendar la búsqueda de un segundo diagnóstico. Varios casos de hipertensión pulmonar primaria han sido descritos en asociación con inmunodeficiencias primarias³⁴.

Recientemente, se ha descrito un nuevo síndrome de inmunodeficiencia llamado proteinosis alveolar pulmonar el cual se caracteriza por la acumulación del surfactante pulmonar, insuficiencia respiratoria y aumento de las infecciones debido a la inmunodeficiencia asociada. Este síndrome pertenece a la categoría de enfermedades fagocíticas y es el resultado de un mal funcionamiento en el catabolismo del surfactante pulmonar en los macrófagos alveolares. Puede ser adquirido (por autoanticuerpos contra factor de crecimiento de granulocitos macrófagos: GM-CSF) o congénito causado por mutaciones en el gen CSF2RA. CSF2RA codifica para una proteína receptora de GM-CSF. Estos pacientes tienen una mayor susceptibilidad de infecciones por oportunistas⁵². El retraso en el diagnóstico de las IDP tiene como consecuencia un mal pronóstico. Por lo tanto, los pacientes que desarrollan síntomas respiratorios crónicos deben ser tratados por un equipo multidisciplinario, incluyendo un especialista de las vías respiratorias.

IV. DIAGNÓSTICO DE LAS COMPLICACIONES RESPIRATORIAS

Los pacientes con IDP presentan infecciones crónicas en vías aéreas (neumonía bacteriana, abscesos, enfermedades pulmonares fúngicas y neumonía intersticial) por lo que es lógico esperar cambios en la función pulmonar. Las pruebas de función pulmonar y tomografía de alta resolución de tórax deben ser realizadas en la evaluación y durante el seguimiento a cada paciente. A menos que este contraindicado por algún motivo.

Pruebas de función pulmonar

Varios estudios han evaluado los cambios en la función pulmonar. Alteraciones en la función pulmonar se pueden observar en la mayoría de los pacientes con inmunodeficiencia común variable. Se reporta con mayor frecuencia un patrón obstructivo³⁹. La afección a vía aérea pequeña conduce a alteraciones en la ventilación y enfermedad pulmonar obstructiva crónica²⁰. Es común encontrar a pacientes CVID y enfermedad pulmonar intersticial una reducción en la difusión de monóxido de

carbono y patrón restrictivo²⁹. En varios estudios se ha confirmado que existe una correlación significativa entre el puntaje de la TACAR-tórax y los valores en pruebas de la función pulmonar; en algunos otros reportes no se encontró correlación. Hay una correlación negativa entre el número de episodios de neumonía y las pruebas de función pulmonar⁵³. Un estudio reciente demostró que la tos crónica podría ser usada como marcador de la alteración en pruebas de función pulmonar⁵⁴. Mientras que en otro estudio se reportó un mejoría de las pruebas de la función pulmonar a pesar de la progresión de bronquiectasias en la TACAR posterior al inicio de gammaglobulina; los autores concluyeron que las PFR podrían servir como un indicador para evaluar la respuesta clínica de la terapia con inmunoglobulina⁵⁵. Los cambios en la función pulmonar podrían ser utilizados para monitorizar pacientes de manera regular²⁴.

Técnicas de imagen

Las técnicas de imagen, especialmente la tomografía computarizada de alta resolución de tórax, tienen un papel esencial en la identificación y monitorización de los cambios y complicaciones pulmonares en la CVID. La TACAR es el estándar de referencia para la detección de bronquiectasias. El engrosamiento de la pared bronquial es una señal temprana de evolución a bronquiectasias. La TACAR es más sensible para detectar neumopatías (principalmente cambios bronquiales y lesiones intersticiales) que la radiografía de tórax⁴². Es una herramienta útil para el monitoreo de los cambios pulmonares asociados con las IDP; especialmente en pacientes sintomáticos con hallazgos radiográficos negativos. Los pacientes deben ser examinados regularmente para detectar síntomas respiratorios y complicaciones de manera oportuna²².

En general, se recomienda realizar PFR y radiografía de tórax cada 6 a 12 meses. La TACAR se debe repetir dentro de los 5 a 10 años posteriores al diagnóstico de IDP; siempre y cuando no exista una indicación específica o cambios en el estado clínico. Si el paciente recibe medicamentos asociados a daño pulmonar como dosis altas de esteroides para la enfermedad pulmonar intersticial granulomatosa linfocítica (EPIGL), se debe realizar una TACAR 6 meses posterior al inicio del tratamiento. Las tomografías subsecuentes se realizan dependiendo de las manifestaciones clínicas, radiográficas y los cambios en las pruebas de la función pulmonar. En general, se deben repetir anualmente durante los primeros 2 años, disminuyendo la frecuencia hasta que se logre la estabilidad del paciente^{21,56}.

La TACAR permite una mejor identificación de los cambios en las vías aéreas periféricas, es el estándar de referencia y el método más sensible para la identificación de complicaciones pulmonares y anormalidades estructurales en IDCV tanto al momento del diagnóstico como en el seguimiento de la enfermedad. La inmunodeficiencia común variable es la más común en nuestro centro. Centraremos nuestro estudio en esta inmunodeficiencia.

V. INMUNODEFICIENCIA COMUN VARIABLE (IDCV)

Definición y criterios diagnósticos

Los criterios diagnósticos de IDCV fueron definidos en un principio por la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID) y por el grupo Panamericano de Inmunodeficiencias (PAGID) en 1999. Ellos dividen a los pacientes con hipogammaglobulinemia en pacientes con “IDCV probable” cuando se observa una reducción de IgG e IgM o IgA por debajo de 2DE para la edad o “IDCV posible” cuando hay disminución de un sola inmunoglobulina (IgG, IgA o IgM) por debajo de 2DE para la edad. Además, debe de manifestarse a una edad mayor a los 2 años, se debe tener una falta de respuesta a antígenos específicos (isohemaglutininas o vacunas) y excluir otras causas de hipogammaglobulinemia. Se sugirió que la edad mínima de diagnóstico se elevará de 2 a 4 años de edad, ya que esto permite a excluir de manera más adecuada a los niños con otras enfermedades, particularmente aquellos que padecen hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia^{57,58}; y esto se ha añadido a los criterios más recientes para un diagnóstico probable publicados por ESID en 2014⁵⁹ (ver tabla 5).

Tabla 5. Criterios Clínicos para un diagnóstico probable de IDCV

Al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Incremento de la susceptibilidad a infecciones • Manifestaciones autoinmunes • Enfermedad granulomatosa • Linfoproliferación policlonal inexplicada • Un miembro de la familia con deficiencia de anticuerpos
MÁS disminución marcada de IgG y de IgA con o sin niveles bajos de IgM (en al menos dos determinaciones; <2DE para la edad);
MÁS al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Pobre respuesta a las vacunas (y/o isohemaglutininas ausentes); ej. Ausencia de niveles protectores posterior a la vacunación, donde se define • Bajas células B de memoria (<70% de los valores normales para la edad)
MÁS exclusión de causas secundarias de hipogammaglobulinemia
MÁS diagnóstico después de los 4 años (pero los síntomas pueden haberse establecido previamente)
MÁS no evidencia de déficit de células T, definido como <ul style="list-style-type: none"> • CD4 cél/μl: 2-6a <300, 6-12a <250, >12a <200 • %CD4 naive: 2-6a <25%, 6-16a <20%, >16a <10% • Ausencia de proliferación de linfocitos T

Uno de los criterios que hay que destacar es la necesidad de demostrar la respuesta específica de la IgG. Se ha propuesto que debería existir una falta de respuesta (no alcanzar niveles protectores o un incremento de anticuerpos cuatro veces por arriba de la línea base) a dos vacunas proteínicas (toxoides tetánico o diftérico) o antineumocócica.

Deben ser excluidas otras causas de hipogammaglobulinemia, tales como pérdida de proteínas a través de tracto gastrointestinal o riñón. En general, en la práctica clínica, no es posible excluir todas las condiciones por lo tanto, se ha sugerido una lista de enfermedades que se podrían excluir antes de un diagnóstico de IDCV⁶⁰ (Tabla 6). El Síndrome de Good, se asocia a la presencia de un timoma con inmunodeficiencia. Debe excluirse en pacientes mayores con deficiencia de anticuerpos⁵¹. Cabe señalar que aunque la mayoría de los pacientes con hipogammaglobulinemia presentaran infecciones recurrentes, algunos podrían presentar citopenias autoinmunes o enfermedad granulomatosa⁵⁹ (ver tabla 7).

Tabla 6. Los diagnósticos que deben ser excluidos antes de dar un diagnóstico de IDCV

1	Agammaglobulinemia ligada al X	Relativamente frecuente en hombres jóvenes
2	Síndrome linfoproliferativo ligado al X	Relativamente frecuente en hombres jóvenes
3	Síndrome de HiperIgM ligado al X	Relativamente frecuente en hombres jóvenes
4	Síndrome de Good	Raro pero es fácil de descartar con tomografía
5	Medicamentos	Rituximab, ciclofosfamida, antiepilépticos (fenitoína o carbamacepina) hidroxicloroquina y sales de oro.
6	Insuficiencia de medula ósea	Frecuente en adultos, diagnóstico diferencial difícil
7	Linfoma/Leucemia	Frecuente en adultos, diagnóstico diferencial difícil
8	Pérdida de proteína vía renal	Raro, pero fácil de descartar
9	Pérdida de proteínas vía gastrointestinal	Raro, pero relativamente fácil de detectar con alfa-1-antitripsina en heces

Tabla 7. Diagnóstico diferencial de hipogammaglobulinemia

Grupo	Causas	Diagnóstico diferencial
Niños y adultos	Medicamentos	Antimalaricos, captopril, carbamacepina, glucocorticoides, fenclofenaco, sales de oro, penicilamina, fenitoína, sulfazalazina.
Niños y adultos	<i>Alteraciones genéticas</i>	Ataxia Telangiectasia, Formas autosómicas de IDCS, Síndrome de hiper-IgM, hipogammaglobulinemia y deficiencia de transcobalamina II, ALX, síndrome linfoproliferativo ligado al X (asociado a VEB), IDCS ligada al X, alteraciones metabólicas, alteraciones cromosómicas, Síndrome 18-q, monosomía 22, trisomía 8, trisomía 21.
Niños	<i>Enfermedades infecciosas</i>	<i>VIH</i> , Rubéola congénita, infección congénita por <i>CMV</i> , <i>toxoplasma gondii</i> y <i>VEB</i>
Adultos	<i>Malignidad</i>	Leucemia linfocítica crónica, inmunodeficiencia con timoma, linfoma no Hodgkin, malignidad células B.
Niños y adultos	Alteraciones sistémicas	Inmunodeficiencia causada por hipercatabolismo de inmunoglobulina o por pérdida excesiva de inmunoglobulinas (nefrosis, quemaduras graves, linfangiectasias, diarrea crónica).

Prevalencia

No hay datos precisos de la prevalencia de IDCV pero se ha estimado que está entre 1:10,000 a 1:100,000, es la inmunodeficiencia primaria sintomática más común. Datos epidemiológicos de diferentes países muestran datos variables, la prevalencia se ha visto incrementada en los grupos de inmunodeficiencia alrededor del mundo en los últimos años, lo cual se debe al incremento de la sospecha diagnóstica^{60,61}. A pesar de esto, aún hay una baja sospecha y un sub-diagnóstico de esta enfermedad en los médicos de primer contacto. No hay estudios acerca de la prevalencia en nuestro país. En 2013, N. Ramírez-Vargas y cols. reportaron las características de 43 pacientes con IDCV de 7 centros de referencia y es el grupo más grande reportado hasta este momento en México⁶².

Fisiopatología

Múltiples anomalías inmunológicas han sido descritas tanto en las células B y T, así como en la inmunidad innata en la IDCV. El defecto responsable está localizado en la fase terminal de la maduración de los linfocitos B y afecta la producción de anticuerpos producidos por las células plasmáticas o el cambio de isotipo de IgM a IgG⁶³. La alteración es generalmente intrínseca, a la población de células B aunque aproximadamente la mitad de los casos cuentan con afectación de la función reguladora de las células T⁶⁴; existe también una disminución de células Th17, así como del número de células iNKT (célula natural killer invariante). A la fecha se han encontrado las siguientes mutaciones en las células B que representan el 15% de los casos, el 85% restante no se conoce el defecto genético se han reportado polimorfismos de diferentes genes (MSH5, MSH2, MLH1, RAD50, NBS1 Y CARD11). Una reciente explicación de la disminución en las células CD4 en pacientes con IDCV provoca una apoptosis espontánea y una reducción del tamaño del timo. La IDCV es una enfermedad progresiva, durante la evolución pueden existir cambios inmunológicos, tales como la disminución de células T y B, lo cual puede desarrollar complicaciones con el tiempo. En pacientes pediátricos predomina una reducción significativa de células B (CD19), en comparación con pacientes adultos (ver tablas 8,9 y 10)^{64,65}.

Tabla 8. Defectos genéticos y expresión inmunológica

GEN	EXPRESION INMUNOLÓGICA Y CLÍNICA
ICOS	Disminución de la diferenciación de los linfocitos T dentro de las células foliculares. Defecto en la formación de centros germinales Disminución de CD57+/CXCR5+/CD4+ Disminución de IL-10 y CD27+ (células de memoria) Disminución de NFATc1 Infección de vías aéreas superiores, inferiores, gastrointestinales, esplenomegalia, linfoproliferación, autoinmunidad, enfermedad granulomatosa, enfermedades inflamatorias intestinales, y carcinoma vulvar asociado a HPV.
TAC1 (TNFRSF13b)	Disminución en la expresión de linfocitos T y B Linfopenia severa Asociación mayor con autoinmunidad (trombocitopenia autoinmune) y linfoproliferación (esplenomegalia, linfadenopatías, hiperplasia nodular linfática) Infecciones de vías aéreas superiores e inferiores.
CD19	Disminución del reconocimiento del antígeno por C3d y CD21 Disminución de la secreción de IgG Profundo defecto en la respuesta antigénica dependiente de células T Infección de vías aéreas superiores, inferiores, gastrointestinales, esplenomegalia, linfoproliferación, autoinmunidad, enfermedad granulomatosa y mayor riesgo de glomerulonefritis
BAFFR (TNFRSF13c)	Disminución de producción de IL-17 Células B maduras disminuidas Mayor infección de vías aéreas superiores e inferiores
CD20 (MS4A)	Disminución de células B de memoria Falla en la tolerancia inmune Mayor frecuencia de sinusitis, otitis y faringitis
CD81 (TAPA-1)	CD81 se expresa en diversos tipos de células (T, B, NK, eosinófilos y monocitos), hepatocitos y la mayoría de células epiteliales y estromales. Disminución de células B de memoria Disminución de respuesta de anticuerpos posterior a la vacunación Mayor frecuencia de Glomerulonefritis, mayor severidad de las infecciones del tracto respiratorio superior e inferior
CD21 (CR2)	Acoplamiento deficiente de C3d Inmunoglobulinas normales Mayor incidencia de infecciones del tracto respiratorio superior, gastritis, enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn y esplenomegalia. Buena respuesta a anticuerpos posterior a la vacunación

Tabla 9. Otras alteraciones inmunológicas en pacientes con IDCV

Otras alteraciones inmunológicas	
Inmunidad innata	Defecto funcional de la presentación antigénica
	Disminución de la producción de IL-12
	Defecto en la señalización de TLR7 y TLR9
	Disminución de IFN α
	Defecto en la activación de TLR9
Células T	Disminución de expresión de CD15, CD11b, CD16b (relacionados con la anomalía de maduración de los neutrófilos)
	Disminución CD1d (disminución de células iNKT)
	Disminución de la proliferación de la respuesta a mitógenos y a antígenos
	Falla en la generación de antígenos dependientes de células T posterior a la vacunación
	Disminución de la expresión de CD40L en células T activadas
	Defectos de la señalización del TCR
Incremento de la apoptosis de células T	

Tabla 10. Tipos de IDCV basadas en la alteración genética de las células B

TIPO	GEN ALTERADO	LOCALIZACIÓN CROMOSOMA	No. MUTACIONES IDENTIFICADAS
IDCV 1	ICOS	2Q33.2	2
IDCV 2	TACI (TNFRSF13b)	17p11.2	16
IDCV 3	CD19	16p11.2	2
IDCV 4	BAFFR (TNFRSF13c)	22q13.2	2
IDCV 5	CD20 (MS4A)	11q12.2	1
IDCV 6	CD81 (TAPA-1)	11p15.5	1
IDCV 7	CD21 (CR2)	1q32	2

Clasificación de IDCV

Existen diversos métodos de clasificación de los pacientes con IDCV basándose en la capacidad de sus células B de producir Inmunoglobulinas IgG e IgM in vitro. La primera clasificación fue por Bryant y colaboradores⁶⁶ la cual se dividía en Grupo A (pacientes incapaces de producir ningún isotipo de Inmunoglobulinas in vitro) Grupo B (secretaban solo IgM) Grupo C (respondían como el grupo control de individuos sanos). La técnica de la producción de Inmunoglobulinas in vitro es bastante laboriosa y su valoración requiere de mucha experiencia, por lo cual esta clasificación ha caído en desuso. En el 2002 un grupo científico de Alemania⁶⁷ (Freiburg) describió una nueva clasificación de los pacientes con IDCV, posteriormente modificada por otro grupo de Paris⁶⁸, ambas basadas en el inmunofenotipo de sus células B de memoria, identificada mediante citometría de flujo utilizando como marcadores anticuerpos anti-IgD y CD27. La molécula CD27 pertenece a la familia de los genes del receptor de TNF. Se expresa en un subgrupo de linfocitos B en sangre y ganglios linfáticos y en la superficie de los linfocitos T circulantes. En la sangre periférica los linfocitos B que expresan CD27 (LB CD27+) se subdividen en al menos dos grupos: células que mantienen la expresión de IgD e IgM (LB CD27+IgD+IgM+) y células que no (LB CD27+IgM-IgD-), estos últimos son de memoria funcionales y son capaces de producir inmunoglobulinas, mientras que los primeros corresponden a los LB de memoria no funcionales, los que no han efectuado el cambio de isotipo y sintetizan únicamente IgM (ver tablas 11 y 12). Además de la inclusión de células B CD21low en la clasificación de Freiburg y el total de células B de memoria CD27+ en la clasificación de Paris, la otra diferencia entre los dos esquemas reside en la expresión de células B de memoria con cambio de clase como porcentaje del total de linfocitos o de células B.

Tabla 11. Clasificación de Freiburg, 2002

Reducción grave de las células B de memoria (IgD ⁻ , IgM ⁻ , <4% linfocitos).		
Grupo 1	Grupo 1A	Marcado incremento de la proporción de células B con baja expresión de CD21 (CD21 ^{low} · células B más del 20%). Pacientes con esplenomegalia.
	Grupo 1B	Número de células B CD21 ^{low}
Grupo 2	Número casi normal de células B de memoria con cambio de clase, sugerente de defecto en centro posgerminal.	

Tabla 12. Clasificación Paris, 2003

MBO	Disminución de CD27 ⁺ <11% de células B. Pacientes con esplenomegalia.
MB1	Reducción selectiva de células B de memoria con cambio de subclase (>11% de células y células B < 8%CD27 ⁺ e IgD-IgM ⁻).
MB2	Ninguna de las anteriores

En el 2008 se realiza la clasificación EUROclass para determinar el fenotipo clínico e inmunológico de la IDCv. Así, según el número total de linfocitos B, los pacientes se dividen en dos grupos: grupo B⁻, es decir, pacientes con <1 % de linfocitos B, y grupo B⁺, es decir, aquellos con >1 %. El grupo B⁺ se divide según el porcentaje de linfocitos B que han hecho cambio de isotipo: <2 % (*switched memory*, smB⁻) o >2 % (smB⁺). A su vez, estos subgrupos se dividen según si el porcentaje de los linfocitos B CD21⁻ es elevado (>10 %, grupos smB⁻ 21 lo o smB⁺ 21 lo), o si es normal (<10 %, grupos smB⁻ 21 norm o smB⁺ 21 norm); también, se pueden clasificar en smB⁻ Tr hi , cuando hay aumento de los linfocitos B de transición (>9 %) o smB⁻ Tr norm , cuando están en el nivel normal (<9 %). Este esquema de clasificación permite evaluar el riesgo de algunas complicaciones en la inmunodeficiencia común variable (por ejemplo, mayor incidencia de esplenomegalia y enfermedad granulomatosa en los smB⁻, smB⁻21 lo y smB⁺21 lo) (40), y podría facilitar la identificación de los defectos genéticos y moleculares asociados a este síndrome⁶⁹ (ver figura 2).

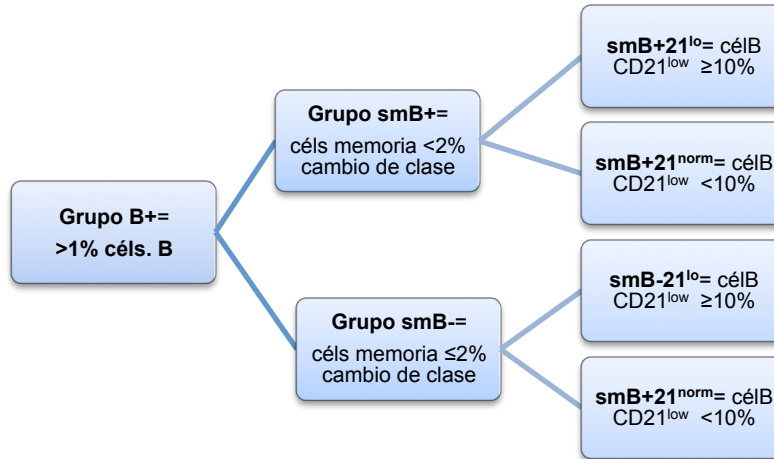


Figura 2. Clasificación EUROclass, 2008.

Con respecto a la categorización clínica basada en el registro europeo de IDCV Chapel y cols⁵⁷ definieron 5 fenotipos clínicos: pacientes no complicados, con autoinmunidad, con infiltración linfocítica policlonal, enteropatía y malignidad linfoide. No se encontró asociación entre diagnóstico tardío y fenotipo clínico. La tasa de mortalidad fue más alta en pacientes con malignidad linfoide (RR 5.5), enteropatía (RR 4.0), infiltración linfoide policlonal (RR 3.0). Se encontró asociación de elevación de IgM en suero con incremento de riesgo de infiltración linfocítica policlonal y malignidad linfoide.

Se reportó la inmunodeficiencia combinada con presentación tardía, la cual es un grupo de IDCV que poseen un defecto de células T significativo, con presentación de infecciones oportunistas, un conteo de CD4+ de menos de 200. Este subgrupo de pacientes generalmente tienen consanguinidad y cuentan con un riesgo incrementado de esplenomegalia, enfermedad granulomatosa, gastrointestinal y linfoma. Existe un defecto marcado de células naive CD45RA+CCR7+CD4+⁶⁰.

Manifestaciones clínicas

El espectro clínico de los pacientes con IDCV es muy amplio y se puede presentar en cualquier momento de la vida. Estos pacientes cuentan con una susceptibilidad aumentada a enfermedades crónicas pulmonares y autoinmunes, gastrointestinal, neoplásicas e inflamatorias. Las bronquiectasias son un problema médico común teniendo hospitalizaciones recurrentes con síntomas respiratorios severos. En la tabla 13 se observa los tres estudios que representan el porcentaje de infecciones en pacientes con IDCV (New York, Francia y México)^{28,70,71}. En el estudio de la cohorte de DEFI aproximadamente 2/3 partes de los 252 pacientes presentaban sinusitis o

bronquitis y el 50% tuvieron neumonía al menos una vez en su vida. Un tercio de los pacientes desarrollaron bronquiectasias como resultado de infecciones recurrentes y crónicas. Los patógenos detectados fueron *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* y *Moraxella catharralis*.

La diarrea crónica fue presentada en aproximadamente 40% de los pacientes identificándose *Giardia lamblia*, *Salmonella* y *Campylobacter jejuni*, la gran mayoría de estos pacientes reportaban IgA indetectable. El 10% de los pacientes presentaron infección recurrente por Herpes zoster. Una complicación rara es la oligoartritis por *Mycoplasma*, la cual se presenta como una artritis reactiva con cultivo sinovial negativo. También se ha descrito infección por ureaplasma en el tracto urinario manifestándose como vejiga fibrótica. Ramirez Vargas y cols⁶² reportaron infecciones virales positivas para Epstein Barr en 5/43 pacientes, varicela zoster en 3/43 pacientes y citomegalovirus en 1 paciente. Los pacientes presentaban mastoiditis en un 7%, vulvovaginitis 7%. Se reporta osteomielitis, celulitis, absceso perianal en dos pacientes, artritis séptica, absceso cerebral, herpes simple mucocutáneo, peritonitis, fascitis y endocarditis en un paciente.

Tabla 13. Tipos de infecciones en los pacientes con IDCV

Tipo de infección	Mount Sinai 1999 (n=248)	Moun Sinai 2011 (n=473)	DEFI 2008 (n=252)	México 2013 (n=43)
Infecciones recurrentes	98% (243/248)	94% (445/473)	91% (230/252)	83% (36/43)
Neumonía	76.6% (190/248)	40% (187/473)	58% (147/252)	83% (36/43)
Meningitis	<1% (2/248)	NR	7.9% (20/252)	14% (6/43)
Hepatitis viral	6.5% (16/248)	3.4% (16/473)	1.2% (3/252)	NR
Giardiasis	3.2% (8/248)	2.3% (11/473)	13.9% (35/252)	16.2% (7/43)
Herpes zoster recurrente	3.6% (9/248)	2.5% (12/473)	11% (27/252)	<1% (1/43)
Infección por <i>P. jiroveci</i>	2.8% (7/248)	1.3% (6/473)	<1% (2/252)	2.3 (1/43)
Infección por <i>Salmonella</i>	1.2% (3/248)	<1% (4/473)	7.5% (19/252)	6.9% (3/43)
Infección por <i>Mycoplasma</i>	2.8% (7/248)	<1% (4/473)	NR	NR
Candidiasis	1.2% (3/248)	<1% (3/473)	<1% (2/252)	NR
Enfermedad por micobacterias	<1% (1/248)	<1% (3/473)	<1% (2/252)	2.3 (2/43)
Infección por papiloma virus	NR	<1% (3/473)	<1% (3/252)	NR

NR: no reportado

La enfermedad pulmonar crónica es muy frecuente en IDCV desarrollando enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alteraciones estructurales de la vía aérea y enfermedad pulmonar intersticial. Las enfermedades de la vía aérea estructural es generalmente el resultado de las alteraciones en vías aéreas inferiores desarrollando adelgazamiento de la pared de las vías aéreas, atrapamiento de aire y bronquiectasias. Las bronquiectasias han sido descritas en 4 al 76% de los pacientes con IDCV, se ha relacionado con infecciones recurrentes, retraso en el diagnóstico y tratamiento inadecuado⁴⁷.

La enfermedad pulmonar crónica en pacientes con IDCV ha sido asociada con un incremento de mortalidad, sin embargo la detección temprana y la monitorización de la progresiones esencial

para prevenir la enfermedad pulmonar progresiva con medidas terapéuticas adicionales. Diversos estudios reportan que del 50 al 94% de los pacientes presentan patrón obstructivo en las pruebas de función pulmonar en comparación con el patrón restrictivo, excepto por los estudios de Watts y Park ⁷². En la tabla 14 se muestran los diversos estudios los cuales muestran las complicaciones pulmonares detectadas por Tomografía de tórax, Radiografía de tórax y pruebas de función pulmonar, así como las correlaciones encontradas a nivel clínico e inmunológico.

Tabla 14. Estudios existentes acerca de la detección de complicaciones pulmonares en IDCV.

Autor	Población de pacientes	No. de pacientes	Diseño	Objetivo	Resultados
Curtin y cols, 1991 ⁷³	IDCV, ALX	38(28 IDCV)	Cohorte retrospectivo	Determinación del patrón de bronquiectasias en tomografía	22 pacientes con bronquiectasias; pacientes con IDCV desarrollan bronquiectasias a edades más tardías que ALX. No hubo correlación entre los niveles séricos de inmunoglobulinas y el desarrollo de bronquiectasias.
Obregon y cols, 1994 ⁷⁴	IDCV, ALX, deficiencia selectiva de IgG, panhipogammaglobulinemia, candidiasis mucocutánea crónica, defectos de células T y de neutrófilos, IDCS	46 (28 IDCV)	Retrospectivo (revisión)	Revisión de los resultados de la RT y la TC en adultos con IDP	Se detectaron Bronquiectasias en 15/19 pacientes comparado con 7 casos en radiografía. Bronquiectasias no sospechadas se detectaron por TACAR (15 casos). El manejo clínico luego de los hallazgos tomográficos requirió cambio en 5 pacientes
Feydy y cols, 1996 ⁷⁵	IDCV, ALX, SHIGM	19 (16 IDCV)	Cohorte retrospectivo	Evaluación de las complicaciones pulmonares en TACAR	11 pacientes (58%) tuvieron alteraciones bronquiales (8 bronquiectasias, 8 engrosamiento bronquial, 5 ambas). La consolidación pulmonar tuvo correlación con la frecuencia anual de infecciones (p = 0.03) y nivel de IgA (p= 0.01).
Kainulainen y cols, 1999 ⁷⁶	IDCV, ALX,	22 (18 IDCV)	Seguimiento	Evaluación de las complicaciones pulmonares, seguimiento de la progresión	Alteraciones pulmonares en 21 pacientes. Bronquiectasias en 16, radiografía solo en 3. Obstrucción en 5 pacientes. Progresión de bronquiectasias en 5 de 14 pacientes seguidos por 3 años con terapia de reemplazo y niveles de IgG >500mg/dL
Thickett y cols, 2002 ⁷⁷	IDCV	47	Observacional retrospectivo Estudio de cohorte	Evaluación de las complicaciones pulmonares, de la función pulmonar y de los resultados en la TACAR	Edad diagnóstico 5-72 años, retraso diagnóstico 4 años. Retraso referencia entre especialistas 5 años. 42 pacientes complicaciones respiratorias bronquiectasias (n=32), asma (n=7), infecciones pulmonares recurrentes (n=9) enfermedad granulomatosa (n=2). Espirometría anormal en 10/39 pacientes (7 obstructivo, 3 sugestivo de restricción). Bronquiectasias confirmadas en radiografía (n=9) y TACAR (n=24). A pesar de la alta prevalencia de bronquiectasias, pocos pacientes habían recibido fisioterapia y no tenían cultivo de expectoración.
Martinez Garcia y cols, 2001 ⁵⁴	IDCV	19	Estudio de seguimiento	Evaluación de las complicaciones pulmonares y la respuesta a la terapia de reemplazo i.v.	Bronquiectasias en 11 (58%) pacientes y 8 (42%) fueron multilobulares. Limitación crónica al flujo aéreo presente en 10 (53%) y patrón sugestivo de restricción solo en un caso. Los episodios de infecciones de vías aéreas inferiores disminuyeron de 0.28pac/año a 0.16pac/año luego del inicio de gamaglobulina. La duración media de la terapia fue 7.5 años.
Park y cols, 2005 ⁷²	IDCV	18	Cohorte retrospectivo	Evaluación de los resultados en la TACAR en pacientes con GLID	En 18 pacientes se observó GLID y un patrón restrictivo. 13 pacientes con patrón reticular, 8 con nódulos, 7 asociados a un patrón reticular. 3 pacientes con bronquiectasias y otros 3 asociados a un patrón reticular. El deterioro de la función pulmonar puede ser secundario a EPI.
Gharagozlou y cols, 2006 ⁷⁸	IDCV, ALX	22 (13 IDCV)	Cohorte observacional	Evaluación de las complicaciones pulmonares con TACAR y PFT	Alteraciones bronquiales en 13 pacientes: 3 engrosamiento bronquial y 10 bronquiectasias, principalmente en los lóbulos superiores derechos e inferiores izquierdos. Enfisema, atrapamiento aéreo y consolidación en dos pacientes. FEV1 disminuido en 65% y FVC en 55%. Hubo correlación significativa entre hallazgos en TACAR y PFR. El retraso del diagnóstico fue mayor en pacientes con bronquiectasias.

Autor	Población de pacientes	No. de pacientes	Diseño	Objetivo	Resultados
Tanaka y cols, 2006 ³⁹	IDCV	46	Retrospectivo (revisión)	Evaluación de las complicaciones pulmonares detectadas en la RT y en la TC	Los hallazgos más frecuentes fueron vidrio deslustrado y nódulos 60% (n = 18/30) y 83% (n = 25/30), respectivamente. Se identificaron 3 patrones: alteraciones en vía aérea (n = 13), nódulos (n = 8), y opacidades (n = 6). Los 13 pacientes con alteraciones en vía aérea mostraron opacidades centrilobulares. Un paciente con nódulos peribronquiales tuvo NIL y otro con nódulos diseminados tuvo granulomas no caseificantes. Las alteraciones tuvieron predominio en lóbulos inferiores.
Bondioni y cols, 2007 ⁴⁶	IDCV, AG	45 (14 IDCV)	Estudio de seguimiento	Evaluación de las complicaciones observadas en la TACAR	De 45 pacientes 14 con IDCV: 9/ 14 con bronquiectasias. Todos con hallazgos de rinosinusitis crónica en la tomografía.
Manson y cols, 1997 ⁸⁰	Niños con IDCV, ALX, disgamaglobulinemia, SHlgM	37 (10 IDCV)	Cohorte retrospectivo, seguimiento parcial	Evaluación de la utilidad de la TACAR en la detección de complicaciones pulmonares en pacientes con IDP de anticuerpos	De 37 niños, 22 con alteraciones en TAC. 9 bronquiectasias con predominio en lóbulos inferiores y en el lóbulo medio. Correlación significativa entre alteraciones pulmonares y tiempo de retraso del diagnóstico (p = 0.01), éxito del manejo (P = 0.001) y PFR (P = 0.0008). 7 niños con seguimiento por TAC 4/7 demostraron mejoría con dosis mayores de IGIV.
Newson y cols, 1999 ⁵¹	Niños con IDCV, ALX, SCID, APS, enfermedad granulomatosa crónica, síndrome de hiperIgE, SHlgM, WAS, candidiasis mucocutánea crónica	23 (7 IDCV)	Cohorte observacional	Comparación de los resultados de la RT y de la TACAR en niños con IDP	25 TAC (10 TACAR) y radiografías de 23 pacientes (14 niños, 9 niñas) 18 (72%) con alteraciones, bronquiectasias la más común en 8 TAC. En 8 se observaron cambios que no se encontraron en la radiografía (bronquiectasias, cambios en intersticio, micronódulos, atrapamiento aéreo y quistes) lo cual modificó el tratamiento en 6 casos.
Rusconi y cols, 2003 ⁵²	Niños con IDCV, agammaglobulinemia y deficiencia de IgA	24 (2 IDCV)	Estudio de cohorte, seguimiento parcial	Evaluar TACAR en la detección de la progresión de las complicaciones pulmonares	PFR revelaron obstrucción en 4 pacientes. TACAR anormal en 16. Las lesiones pulmonares no progresaron de manera significativa en un periodo de 3 años. 33 pacientes tuvieron rinosinusitis crónica; 6/10 fueron tratados con antibiótico y 2 pacientes con poliposis nasosinusal necesitaron cirugía endoscópica.
Mogica Martínez y cols, 2007 ⁴²	Pacientes con IDCV, ALX, Ataxia-telangiectasia y déficit de subclases de IgG	24 (15 IDCV)	Retrospectivo	Determinar el tipo de afección pulmonar más frecuente, utilidad de RT, TACAR y GGIV	La RT mostró alteraciones en 33% de los pacientes, aunque no se detectaron bronquiectasias. La TACAR fue anómala en 67%; de éstos, 75% tenían bronquiectasias.
Galindo-Pacheco y cols, 2013 ⁴¹	Pacientes con IDCV	19 IDCV	Cohorte observacional	Impacto de bronquiectasias sobre la calidad de vida	19 pacientes con bronquiectasias. Afecta la calidad de vida en 84.2%

IDCV: inmunodeficiencia común variable; PFT: pruebas de función pulmonar; RT: radiografía de tórax; TACAR: tomografía computarizada de alta resolución; ALX: agammaglobulinemia ligada al cromosoma X; SHlgM: Síndrome HiperIgM, IDCS: Inmunodeficiencia combinada grave, GLID: enfermedad intersticial granulomatosa linfocítica, GGIV: gammaglobulina intravenosa

Las manifestaciones gastrointestinales no infecciosas descritas son hiperplasia nodular linfoide, granulosis, gastritis atrófica, anemia perniciosa, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis linfocítica, enterocolitis⁸³. La gastritis crónica se puede presentar en del 10 al 28%. La metaplasia intestinal de la mucosa gástrica es común posterior a la infección por *Helicobacteri pylori*. La enteropatía de intestino delgado clínicamente presenta diarrea, pérdida ponderal y malabsorción, en la mayoría de los casos pérdida de nutrientes esenciales. CUCI y Crohn ha sido descrita en estos pacientes. El 8% de los pacientes presentan hiperplasia linfoide nodular. El 43% de los pacientes presentan alteraciones de la función hepática (fosfatasa alcalina). Un gran porcentaje de pacientes que cuentan con afección hepática presentan hiperplasia nodular regenerativa. La hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria ha sido descrita en IDCV⁸⁴. La colestasis y la hipertensión portal son hallazgos clínicos e histológicos en estos pacientes. En un estudio realizado en 2212 pacientes con IDCV describen que se encuentran interrelacionados la esplenomegalia y los granulomas, así como la autoinmunidad y la enteropatías. En la tabla 15 se describen

manifestaciones autoinmunes^{28,71,85,86} más frecuentes las cuales son complicaciones frecuentes de la IDCV y puede presentarse en el 25 al 48%, las patológicas reportadas son citopenia autoinmunes en el 25% de los casos, purpura trombocitopenica en el 7%, anemia hemolítica autoinmune en el 4% y neutropenia autoinmune en el 1%. El síndrome de Evans también ha sido reportado en pacientes con IDCV⁸⁷. La artritis reumatoide o artritis reumatoide juvenil ocurre en 1-10% de los pacientes con IDCV; generalmente afecta múltiples articulaciones, los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide típicamente están ausentes. La enfermedad inflamatoria intestinal se describe en el 6-10% de los pacientes. Dentro de las enfermedades dermatológicas se ha descrito alopecia, vitiligo y psoriasis. En raros casos Síndrome de Sweet y pioderma gangrenoso. La presencia de enfermedades infiltrativas polilinfocíticas y la disminución de las células B de memoria en pacientes con IDCV pueden predisponer al desarrollo de una enfermedad autoinmune⁸⁸.

Tabla 15. Manifestaciones autoinmunes en IDCV

Manifestaciones autoinmunes	Mount Sinai 1999 (n=248)	Mount Sinai 2011 (n=473)	DEFI 2010 (n=311)	Mexico 2013 (n=43)
Anemia hemolítica autoinmune	4.8% (12/248)	7% (33/473)	5.4% (17/311)	2.32% (1/43)
Purpura trombocitopenica autoinmune	6% (15/248)	14.2% (67/473)	13.2% (41/311)	4.6% (2/43)
Neutropenia	<1% (2/248)	<1% (<5/473)	3.2% (10/311)	NR
Artritis Reumatoide	3.6% (9/248)	3.2% (15/473)	2.6% (8/311)	2.32 (1/43)
Vitiligo	NR	<1% (<5/473)	3.9% (12/311)	4.6% (2/43)
Síndrome Sjogren	<1% (2/248)	<1% (<5/473)	4.2% (13/311)	NR
Tiroiditis autoinmune, DM, EM	<1% (2/248)	<1% (<5/473)	3.9% (12/311)	4.6% (2/43)
Alopecia	1.6% (2/248)	1.1% (5/473)	NR	NR
Anemia perniciosa	1.2% (3/248)	<1% (<5/473)	NR	NR
Lupus Eritematoso Sistémico	<1% (2/248)	<1% (<5/473)	<1% (1/311)	NR
Enfermedad Behcet	NR	NR	NR	2.32% (1/43)
Vasculitis	NR	NR	NR	2.32 (1/43)

NR: no reportado, DM: diabetes mellitus, EM: esclerosis múltiple

La incidencia de malignidad se incrementa en IDCV⁶⁰, los padecimientos oncológicos mas comunes son carcinoma gástrico con un incremento de riesgo de 7 a 16 veces y el linfomas no Hodking con un riesgo de 12 a 18 veces en comparación con sujetos sanos⁷¹. Otros padecimientos oncológicos reportados en pacientes con IDCV poco frecuentes son cáncer colorectal, cáncer de mama, cáncer de ovario, prostático, mieloma múltiple y melanoma.

Tratamiento

La principal modalidad terapéutica es el reemplazo de por vida con gammaglobulina para la deficiencia de anticuerpos, el manejo antibiótico para el tratamiento y prevención de las infecciones, así como la terapia específica en las complicaciones no infecciosas.

Uso de Inmunoglobulina⁶⁰

La terapia de reemplazo con inmunoglobulina constituye el manejo principal para el paciente con IDCV y a pesar de que no hay estudios aleatorizados comparado con placebo, ha demostrado reducir el índice de infecciones y complicaciones a largo plazo. La aplicación de inmunoglobulina

intravenosa o subcutánea parece ser igual de eficiente y segura. La dosis de reemplazo con gammaglobulina se hace usualmente a dosis inicial de 400mg/kg/mes y se incrementa de manera paulatina hasta alcanzar un nivel en el que el paciente este “libre de infecciones”. Sin embargo, el nivel optimo de inicio y administración es variable según diferentes guías. Los autores concluyeron que la dosis adecuada y niveles objetivo de IgG deben ser determinados en forma individualizada. Diversos estudios también han demostrado que en pacientes con bronquiectasias y esplenomegalia se requieren dosis mayores y más frecuentes de inmunoglobulina para mantenerlos libres de infección. Los datos disponibles fueron analizados de acuerdo a las características fenotípicas de los pacientes y aquellos sin complicaciones requirieron menores dosis de inmunoglobulina comparados con aquellos con enteropatía, citopenias o enfermedad pulmonar intersticial. Los factores de riesgo para un paciente de manera individual deben ser tomados en consideración durante el ajuste del tratamiento. En un estudio realizado con 2212 pacientes en diferentes centros de Europa la diferencia en la dosis de IgG varían entre 129 a 750mg/kg/d²⁸. El esquema de dosis difiere entre centros pero la mayoría de los centros refiere ajustar la dosis de IgG de acuerdo al curso clínico de cada paciente. Este estudio demostró que los pacientes con concentraciones debajo de 400gr/l de IgG tenían una mala evolución clínica en comparación con niveles mas altos que fueron asociados a una disminución de infecciones bacterianas severas. Las bronquiectasias fueron mencionadas como un indicador mayor de uso de dosis altas de IgG en tres centros.

Uso de antibióticos⁸⁹

Generalmente se requiere un manejo agresivo para el tratamiento de infecciones respiratorias agudas par aprevenir complicaciones a largo plazo. Se deben tomar cultivos previo al inicio del manejo empírico, hasta que se obtengan resultados. Además, un curso prolongado de antibióticos (10-14 días) es el recomendado para prevenir recaídas, aunque la evidencia para esto es limitada.

La profilaxis con antibiótico debes ser considerada para infecciones frecuentes (>3/año) o graves. En el contexto de manejo de bronquiectasias, hay pocos datos en IDCV, y la mayoría de estrategias de tratamiento han sido adaptadas de pacientes con Fibrosis quística. Se recomienda el uso de dosis mayores y más frecuentes (cada 3 semanas) de inmunoglobulina en este tipo de pacientes. El manejo profiláctico con macrólidos ha mostrado tener un posible beneficio en pacientes con bronquiectasias con y sin fibrosis quística.

Pronóstico

La evolución clínica y el pronostico a largo plazo están en función de:

- El diagnostico temprano de la enfermedad
- La instauración temprana y permanente del tratamiento con gammaglobulina intravenosa o subcutánea

- La presencia de lesiones crónicas antes de su instauración

Hacer un diagnóstico precoz es determinante para mejorar el pronóstico. El tratamiento continuado con gammaglobulina es actualmente el único capaz de prevenir la aparición de las complicaciones respiratorias, digestivas y del resto de la patología asociada. Las complicaciones y la mortalidad (aproximadamente 27%) aumenta cuanto mayor es el lapso de tiempo entre el inicio de síntomas y la confirmación del diagnóstico o la instauración del tratamiento. Las principales causas de muerte son las infecciones pulmonares crónicas (*cor pulmonare*) y el linfoma. En los últimos años, a nivel internacional con el tratamiento adecuado, la supervivencia con buena calidad de vida ha mejorado notablemente⁹⁰.

La mortalidad en pacientes con IDCV está incrementada comparada con la población general, a pesar de que los datos sugieren que ha disminuido gracias al manejo de reemplazo con inmunoglobulina. Datos de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias Primarias (ESID, por sus siglas en inglés) muestran un índice de mortalidad del 15% en un periodo de 22.5 años de seguimiento, una mejoría significativa comparada con las cohortes británicas y americanas previas⁶⁰. El análisis de los datos también revela que ciertos fenotipos clínicos (autoinmunidad, proliferación linfóide, enteropatía y malignidad) estuvieron asociados con un mayor riesgo de mortalidad comparado con aquellos que solo presentaron infecciones recurrentes. La presencia de bronquiectasias también estuvo asociada con un peor pronóstico. En el estudio de Gathmann²⁸ en el cual valoro 2212 pacientes con IDCV reporta que la supervivencia en su cohorte fue asociado con la edad de inicio y de diagnóstico.

VI. JUSTIFICACIÓN

La inmunodeficiencia común variable es la más frecuente de las inmunodeficiencias primarias sintomáticas en adultos; afecta las vías respiratorias y por lo general se diagnóstica tardíamente (aproximadamente 9 años) lo que conlleva el desarrollo de daño pulmonar permanente en la mayoría de los pacientes. Además de las infecciones respiratorias de repetición, los pacientes con IDCV cursan con enfermedad pulmonar crónica de la vía aérea en especial bronquiectasias y con menor frecuencia enfermedad pulmonar intersticial. En conjunto todas estas manifestaciones causan un exceso de morbilidad y mortalidad temprana. El estudio de los cambios pulmonares por tomografía computarizada de alta resolución de tórax y su asociación con cambios inmunológicos permitirá establecer parámetros diagnósticos en la detección temprana y mejorar el pronóstico y calidad de vida de estos pacientes.

VII. OBJETIVOS

Objetivo generales

Determinar las características clínicas, tomográficas y espirométricas en pacientes con inmunodeficiencia común variable en dos centros de referencia.

Objetivos específicos

- Describir las características clínicas e inmunológicas de los pacientes con IDCV.
- Identificar las principales manifestaciones respiratorias de IDCV en nuestra población.
- Determinar las asociaciones clínicas e inmunológicas con cada uno de los patrones en tomografía de tórax.
- Determinar las asociaciones clínicas e inmunológicas con el patrón en espirometría.

VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Retrospectivo y transversal

Lugar y población de estudio

Se recolectaron datos de pacientes mexicanos de ambos géneros con edades entre 4 y 99 años de edad que fueron valorados con diagnóstico de IDCV en dos centros de referencia de IDP (Servicio de Alergia e Inmunología clínica de UMAE Hospital de Especialidades- CMN La Raza y el INER) en el periodo comprendido de Marzo de 2012 a Junio de 2015.

Criterios de Inclusión

- Pacientes con diagnóstico confirmado de IDCV
- Pacientes con expediente completo, espirometría y tomografía de alta resolución de tórax.

Criterios de Exclusión

- Pacientes con sospecha de IDCV y diagnóstico descartado

Tamaño de la muestra

Debido a que es un estudio descriptivo no se requirió hacer cálculo de tamaño de muestra.

Procedimientos del estudio.

Se realizó una búsqueda de pacientes en el Departamento de Alergia e Inmunología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Dr. Isamel Cosío Villegas” y UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” CMN La Raza- IMSS con diagnóstico de IDCV confirmándose con los siguientes criterios (ESID, 2015):

Al menos uno de los siguientes:

- Incremento de la susceptibilidad a infecciones
- Manifestaciones autoinmunes
- Enfermedad granulomatosa
- Linfoproliferación policlonal inexplicada
- Un miembro de la familia con deficiencia de anticuerpos

MÁS disminución marcada de IgG y de IgA con o sin niveles bajos de IgM (en al menos dos determinaciones; <2DE para la edad);

MÁS al menos uno de los siguientes:

- Pobre respuesta a las vacunas (y/o isohemaglutininas ausentes); ej. Ausencia de niveles protectores posterior a la vacunación, donde se define
- Bajas células B de memoria (<70% de los valores normales para la edad)

MÁS exclusión de causas secundarias de hipogammaglobulinemia

MÁS diagnóstico después de los 4 años (pero los síntomas pueden haberse establecido previamente)

MÁS no evidencia de déficit de células T, definido como

- CD4 cél/μL: 2-6a <300, 6-12a <250, >12a <200
- %CD4 naive: 2-6a <25%, 6-16a <20%, >16a <10%
- Ausencia de proliferación de linfocitos T

Confirmando el diagnóstico, se elaboró una lista con el número de registro de cada caso y una solicitud escrita al archivo clínico. Se revisó cada expediente. Se anotaron los datos en la hoja de colección de datos (anexo 1) y se registraron:

- Las manifestaciones clínicas, periodo desde inicio de los síntomas, tiempo de retraso del diagnóstico, pruebas de función pulmonar, hallazgos en estudios de imagen y exámenes de laboratorio (anexo 1)
- Las manifestaciones respiratorias fueron divididas en categorías (modificado de Bierry et al., 2009; Touw et al., 2010) de la siguiente manera (presente o ausente):

1. No infecciosas

- a) Enfermedad alérgica (asma, rinitis alérgica, aspergilosis broncopulmonar alérgica)
- b) Alteraciones bronquiales (engrosamiento bronquial, bronquiectasias)
- c) Alteraciones en la ventilación (patrón obstructivo, sugerente de restricción).

2. Infecciosas

- a) Infecciones de vías aéreas superiores (rinosinusitis aguda, rinosinusitis crónica, otitis media aguda, otitis media crónica)
- b) Infecciones de vías aéreas Inferiores (neumonías no complicada, complicada, de focos múltiples, recurrente, bronquiolitis, tuberculosis pulmonar).

3. Enfermedad pulmonar crónica (Fibrosis pulmonar intersticial/ hipertensión arterial pulmonar).

4. Sugerente de Enfermedad Pulmonar intersticial.
5. Enfermedades linfoproliferativas (Timoma o Linfoma).

La tomografía computarizada de alta resolución de tórax fue evaluada por un médico radiólogo. Se utilizó la escala de Vande Ven A. Modificada y se determinó la presencia o ausencia de bronquiectasias, árbol en gemación, opacidades, imagen en vidrio despulido, nódulos pulmonares, quistes o bullas y atrapamiento aéreo con definiciones establecidas por *Fleischner Society* (Society for Thoracic Imaging and Diagnosis). Los datos fueron registrados en una hoja de captura (Anexo 2).

Los registros se hicieron en papel para luego ser capturados en una base de datos electrónica.

Método estadístico

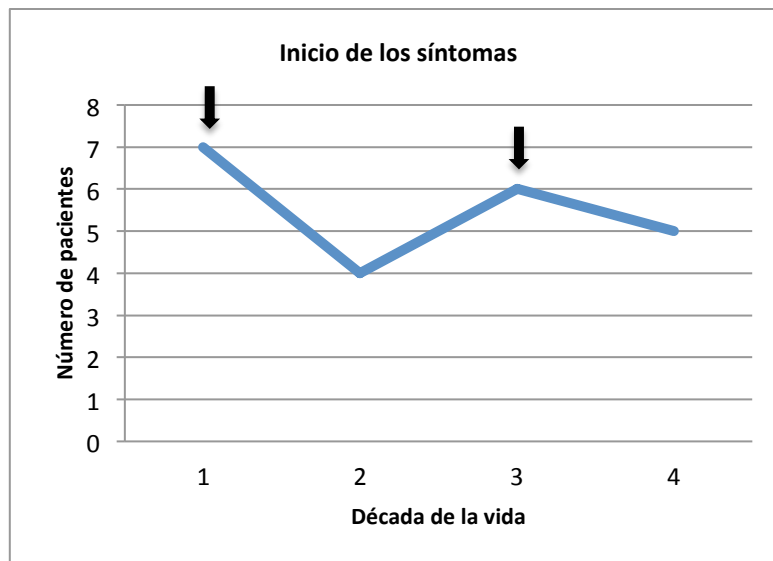
Se utilizó estadística inferencial con pruebas paramétricas (cuantitativas) y no paramétricas (cualitativas) análisis de diferencias a través de t de student, análisis de correlación y regresión simple (R de Pearson) y regresión logística múltiple. Los resultados se analizaron con el programa SPSS V.22.0 Se hizo un análisis bivariado comparando los pacientes con bronquiectasias y pacientes sin bronquiectasias. Se realizó promedio y desviación estándar para la edad, IgG, CD3, CD4 y relación CD4/CD8. Se calcularon frecuencias expresadas en porcentajes para género, infecciones a vías aéreas inferiores, patrón espirométrico. Se realizaron correlaciones lineales con R de Pearson para retraso en el diagnóstico, número de neumonías, edad de presentación, días perdidos y eventos de otitis media, sinusitis y/o neumonía. Se agruparon las variables de acuerdo a edad de presentación y edad de diagnóstico (<15 y >15 años), retraso en el diagnóstico (< ó > 2 años), FEV1 (< ó > 70), FVC (< ó > 80), IgG (< ó >100), CD4 (< ó > 500), CD8 (< ó >800), CD4/CD8 (< ó >1), Otitis media y sinusitis (< ó >2) y neumonía (< ó >1).

IX. RESULTADOS

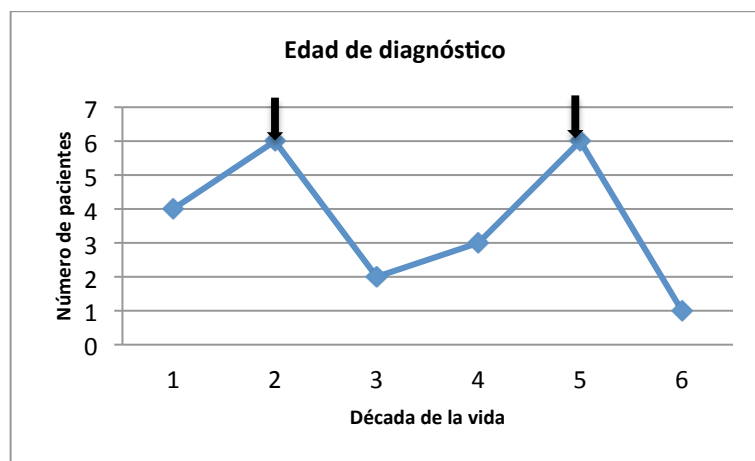
Se incluyeron 23 pacientes de 2 centros de referencia con diagnóstico confirmado de IDCV de acuerdo a los criterios de ESID,2015. Un paciente fue excluido por hipogammaglobulinemia secundaria a extirpación de timoma.

Datos demográficos

El diagnóstico se confirmó en 22 pacientes, siendo 23% (n=5) del género masculino y 77% (n=17) del femenino. Con edad media de 33.45 años (12-57). Los primeros síntomas ocurrieron a una edad media de 16.67 años (2-40), el 45% de nuestros pacientes presentaron síntomas antes de los 15 y el 27% antes de los 5 años de edad. La edad media al diagnóstico de 26.1 años (4.3-53). La media de retraso en el diagnóstico fue de 8.35 años en pacientes que inician los síntomas antes de los 15 años de edad y de 8.7 en los pacientes que inician después de los 15 años de edad. El retraso en el diagnóstico de 8.5 años (0.2-30). Los días perdidos en promedio fueron de 76 (± 80.4) (Tabla 16). En las gráficas 1 y 2 se muestran los datos por décadas con respecto al inicio de la enfermedad y edad de diagnóstico.



Gráfica 1. Inicio de los síntomas



Gráfica 2. Edad del diagnóstico de los pacientes

Datos de Laboratorio (niveles de inmunoglobulinas y linfocitos T)

La media total de IgG, IgM, IgA e IgE al momento del diagnóstico fue 137.4(33.3-440), 50.3(4.17-465), 17.0(5.6-110) y 5.26(1-19), respectivamente. También se evaluó la distribución de subpoblaciones de linfocitos T. La media para CD3 fue 1701.2 (192-5147), 708 (86-2268) para CD4 y 966 (99-4405) para CD8. Con una relación CD4/CD8 con una media de 1.1 (0.17-2.68).

Tabla 16. Características demográficas y valores de inmunoglobulinas

Pac.	Edad (años)	Género	Edad presentación (años)	Edad diagnóstico (años)	Retraso diagnóstico (años)	Días perdidos	IgG	IgM	IgA	IgE
1	42	M	12	42	30	28	33.3	7.43	6.67	5
2	16	F	13	15	2	42	67.7	5.26	6.67	5
3	12	F	4	8	4	21	33.3	5.09	6.67	5
4	22	F	15	15.5	0.5	14	319	14.6	10.6	3.13
5	37	F	25	30	5	14	374	62.5	41.9	5
6	32	F	27	27.2	0.25	70	33.3	4.17	6.67	1
7	43	F	34	38	4	37	33.3	4.17	6.67	1
8	57	F	36	53	17	60	33.3	24.8	6.67	1
9	51	F	20	44.8	24.8	60	67.6	4.17	6.67	1
10	48	F	25	48	23	49	33.3	19.9	6.67	5
11	48	F	40	45	5	42	211	7.54	6.67	1
12	19	M	7	9	2	25	162	6.47	6.67	1
13	30	F	22	24	2	23	41.4	96.4	6.67	1
14	40	M	30	40	10	78	33.3	4.17	6.67	5
15	18	M	3	13	10	210	84.1	13.1	12.7	1
16	19	M	3	4.3	1.3	180	68	12	5.6	1
17	23	F	2	8	6	63	177	266	29	17.3
18	23	F	3	10	7	100	33.3	16.2	6.6	1
19	53	F	30	40	10	37	292	17	23	19
20	18	F	2.8	15	12.1	60	265	465	110	17.3
21	40	F	8	17	9	360	188	28	32	1
22	45	F	27	30	3	97	440	24	24.5	18

Fuente: datos demográficos obtenidos de expedientes de pacientes con IDCV en INER y CMN- La RAZA.

Pac: paciente. Género: M:masculino, F:femenino, Ig: inmunoglobulinas, valores en mg/dL.

Manifestaciones respiratorias

Con respecto a estas manifestaciones un 95% de nuestros pacientes presentó manifestaciones no infecciosas y el 100% manifestaciones infecciosas (tabla 17). Las

manifestaciones no infecciosas se encontraron en 21 pacientes (95.5%), enfermedad alérgica en 7 pacientes (31.8%), alteraciones bronquiales en 16 (72.7%) y alteraciones en la ventilación en 11 (50%). Las infecciosas en 22 pacientes (100%); todos con historia de infección a vías aéreas superiores (100%) con promedio de eventos de otitis media de 3.90 ± 4.01 y de sinusitis 3.36 ± 4.08 . Las infecciones a vías aéreas inferiores se reportaron en 20 pacientes (90.9%). Con un promedio de eventos de neumonía de 2.3 ± 2.00 . Enfermedad pulmonar crónica se encontró en 2 pacientes con fibrosis pulmonar intersticial (9.1%). Datos sugerentes de enfermedad pulmonar intersticial en 3 pacientes (13.6%) y ninguno con enfermedades linfoproliferativas.

Tabla 17. Manifestaciones respiratorias

Pac.	Alergia	Otitis	Sinusitis	Neumonía	Motivo de ingreso	Espirometría	Bronquiectasias	Mutación
1	no	2	1	3	Neumonía recurrente	Normal	si	CD21
2	Asma	5	0	1	Bronquiectasias infectadas	Obstructivo	si	BAFF-R
3	no	12	2	2	Neumonía atípica	Obstructivo	no	
4	no	1	0	1	Bronquiectasias infectadas	Sugerente de restricción	si	
5	no	3	0	0	Sugerente EPI	Sugerente de restricción	si	
6	no	0	1	3	Neumonía organizada	-	no	
7	no	3	0	3	Neumonía de focos múltiples	Normal	si	
8	Asma	11	0	2	Sugerente EPI	Obstructivo	si	BAFF-R
9	Rinitis alérgica	5	6	0	Otitis media crónica purulenta	Normal	Engrosamiento bronquial	
10	no	0	1	3	Neumonía organizada	Sugerente de restricción	si	CD21
11	no	10	10	1	Bronquiectasias en estudio	Sugerente de restricción	si	
12	no	5	0	3	Neumonía de focos múltiples	Obstructivo	-	
13	no	3	3	3	NAC, Sinusitis crónica	Obstructivo	si	
14	Rinitis alérgica	2	0	3	Empiema loculado izquierdo	Sugerente de restricción	si	BAFF-R
15	Rinitis alérgica	5	5	1	NAC, Sinusitis Crónica	Normal	no	
16	no	12	11	2	Neumonía organizada	Obstructivo	no	
17	Rinitis alérgica	0	12	0	Sugerente de EPI	Sugerente de restricción	si	
18	no	0	2	7	Neumonía atípica	Normal	si	BAFF-R
19	Rinitis alérgica	2	2	1	Empiema izquierdo	Normal	si	
20	no	0	5	1	Sinusitis crónica, NAC	Obstructivo	si	
21	no	5	2	3	Neumonía recurrente	Normal	si	ICOS
22	no	0	11	8	Neumonía complicada	Normal	si	

Fuente: datos demográficos obtenidos de expedientes de pacientes con IDCV en INER y CMN- La RAZA.

Pac: paciente. Otitis, sinusitis y neumonía: número de eventos por año. EPI: enfermedad pulmonar intersticial, NAC: neumonía adquirida en la comunidad. OMC: otitis media crónica

Espirometría

El patrón mas frecuente observado en espirometría fue el normal $n= 8$ (36.4%), seguido del obstructivo 7 (31.8%) y restrictivo en 6 pacientes (27.3%) (ver tabla 18).

Tabla 18. Paramétros en espirometría

	Mínimo	Máximo	Media	DE
FEV 1(lts)	0,70	3,02	1,7767	0,78996
FEV1(%)	18,0	113,0	64,857	29,5013
FVC(lts)	0,85	3,63	2,1524	0,88761
FVC(%)	23,0	117,0	71,714	29,0106
FEV1/FVC	54,0	107,0	80,648	16,8919

Fuente: datos demográficos obtenidos de expedientes de pacientes con IDCV en INER y CMN- La RAZA. DE: desviación estándar

Tomografía de alta resolución de tórax

Las alteraciones más frecuentes en tomografía fueron bronquiectasias en 16 pacientes (72.7%), atrapamiento aéreo en 4 (18.2%), vidrio despulido 3 (13.6%), opacidades 6 (27.3%), árbol en gemación 2 (9.1%), nódulos pulmonares 2 (9.1%), engrosamiento bronquial 1 (4.5%) y no se encontraron quistes o bullas en ningún paciente (ver figuras 3-5).

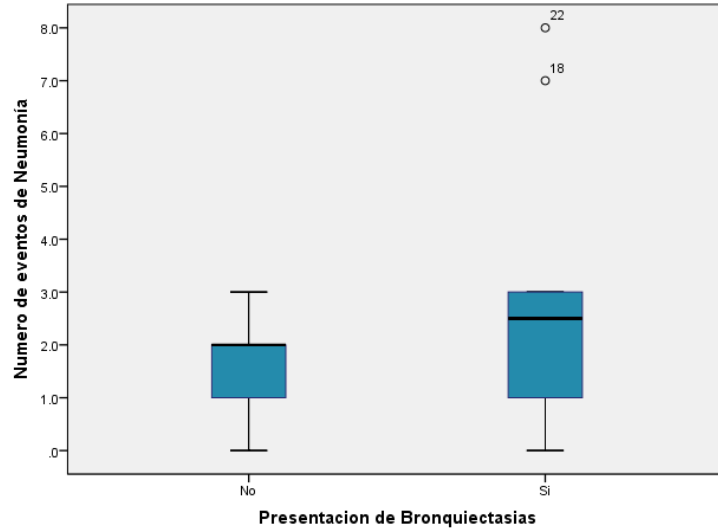
Mutaciones

Contamos con resultado de estudios genéticos en busca de mutaciones en 7 pacientes (31.8%). 4 pacientes con mutación en BAFF-R (4.5%), CD21 en 2 (9%) y 1 paciente en ICOS (4.5%).

Correlaciones de datos clínicos y de laboratorio con hallazgos en espirometría y estudios de imagen

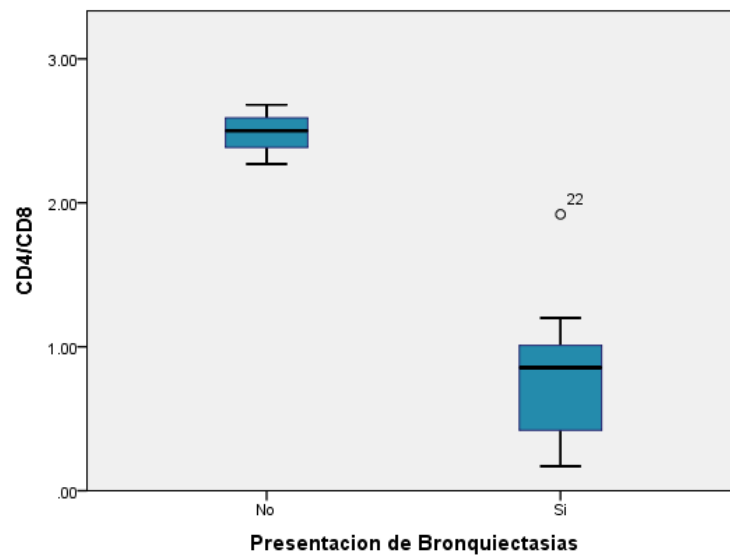
En el análisis de diferencias con t de student se observa una tendencia a desarrollar bronquiectasias en pacientes con mayor número de neumonías (gráfica 3). Hay 0.64 más eventos de neumonía en pacientes con bronquiectasias. Además se econcontró que los niveles menores de IgM se asocian con el desarrollo de bronquiectasias ($p= 0.031$). Con las variables clasificadas se corrió un modelo de regresión logística múltiple quedando como único factor la relación CD4/CD8 invertida con la presencia de bronquiectasias 4.9 veces más (OR 4.96, IC 0.38-64.57) (gráfica 4).

Presentacion de Bronquiectasias vs Numero de eventos de Neumonia

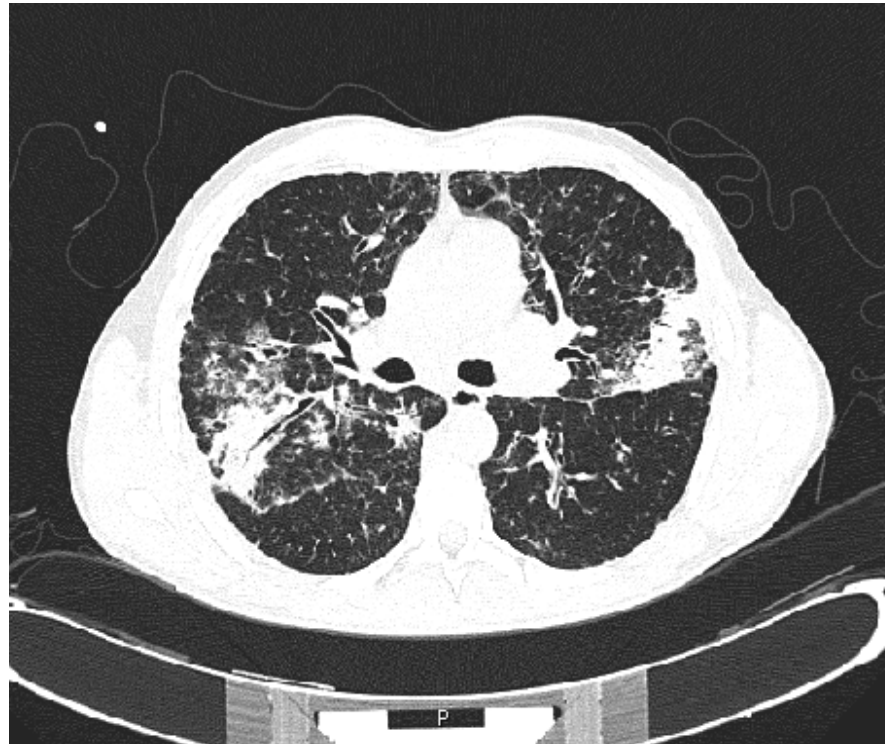


Gráfica 3. Pacientes con bronquiectasias y neumonía

Presentacion de Bronquiectasias vs Niveles de CD4/CD8



Gráfica 4. Pacientes con bronquiectasias y relación CD4/CD8



(I)



(E)

Figura 3. TACAR de tórax. Fase de inspiración (I) y espiración (E). Paciente masculino de 42 años con opacidades en ambos lóbulos pulmonares y atrapamiento aéreo.

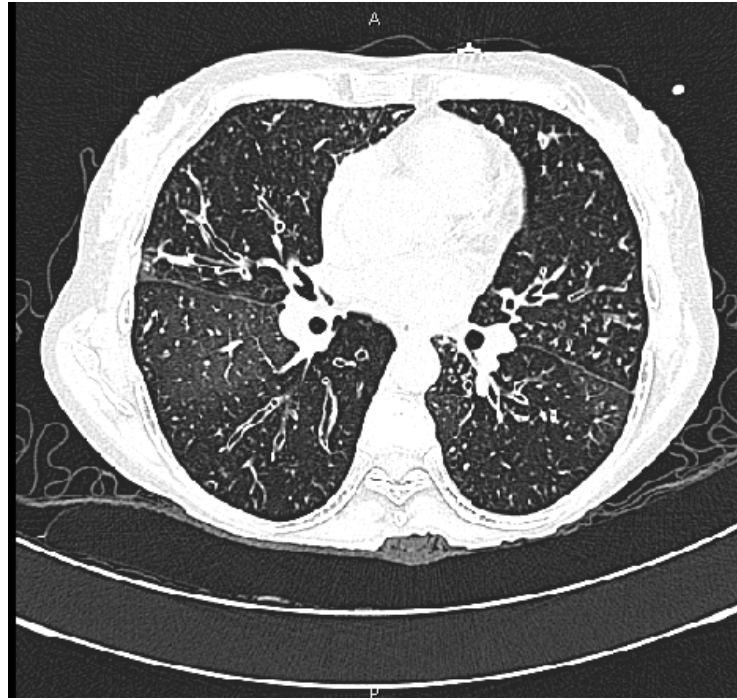


(I)

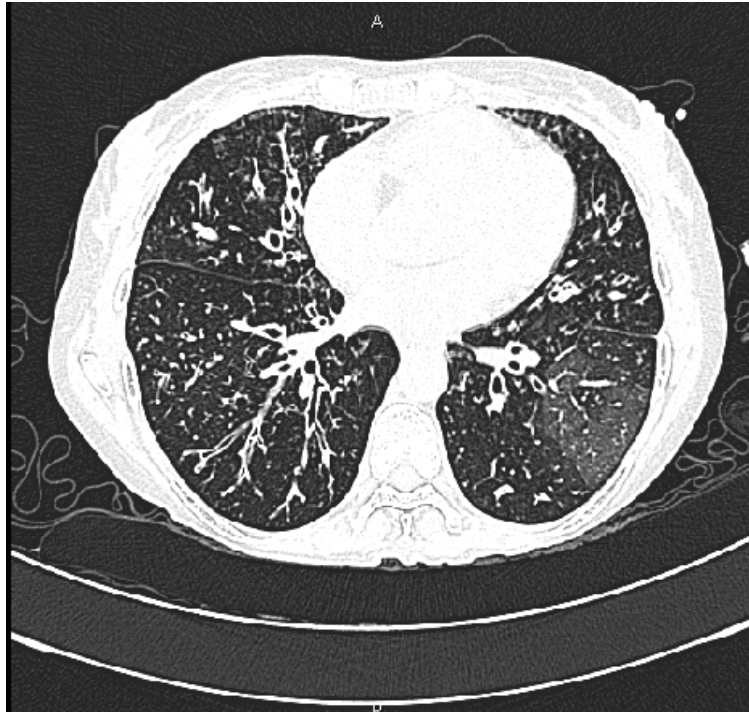


(E)

Figura 4. TACAR de tórax. Paciente femenino de 48 años. Fase de inspiración (I) y espiración (E) en la que se observa neumonía organizada en lóbulo inferior izquierdo y atrapamiento aéreo.



(I)



(E)

Figura 5. TACAR de tórax. Paciente femenino de 57 años. Fase de inspiración (I) y espiración (E) con bronquiectasias en ambos lóbulos pulmonares y datos de atrapamiento aéreo.

X. DISCUSIÓN

La inmunodeficiencia común variable se puede presentar en cualquier etapa de la vida. Se han reportado dos picos de presentación en pacientes con IDCV, uno en niños en la primera década de la vida y el segundo en adultos en la tercera.⁹¹ El inicio de los síntomas ocurre antes de los 15 años de edad, todo lo anterior coincide con lo reportado en la literatura. Los estudios publicados indican que hombres y mujeres se afectan por igual. Nosotros tuvimos predominio de género femenino lo cual puede explicarse por el tamaño de la muestra. La mayoría de los estudios disponibles incluyen a un mayor número de pacientes.^{28,62,91} La media de retraso en el diagnóstico en una cohorte europea fue de 7.46 a 8.9 años^{92,93} y 12.5 años en una cohorte Mexicana⁶². Nuestro retraso en el diagnóstico (8.5 años) fue similar a la cohorte europea y menor a la mexicana, debido a que este estudio se realiza solo en centros de tercer nivel donde la sospecha diagnóstica es mayor en comparación a la mexicana en donde se realizó la captura de pacientes en centros de primero, segundo y tercer nivel de atención. En un estudio de 2008 hecho en Francia el retraso en el diagnóstico era de 6.9 años⁷⁰, actualmente es de 4.5 años²⁸. En países específicos como el Reino Unido, Francia, Alemania, República Checa, Holanda y Polonia el retraso es de 3.3 años.²⁸ Las razones mayores para el retraso en el diagnóstico son: (1) Las IDP no son sospechadas o consideradas en adultos y (2) los primeros síntomas son comunes pero considerados no importantes. Los primeros síntomas son sinusitis y neumonías; las inmunoglobulinas no son consideradas una prueba de rutina en cuadros recurrentes; ya que se piensa que solo las neumonías con bronquiectasias son sugestivas de IDP.

Los niveles de inmunoglobulinas séricas en el presente estudio son similares a los reportes previos^{62,91}. Los pacientes con bronquiectasias tuvieron menores niveles de IgM que los pacientes sin bronquiectasias (49 vs 63.3mg/dL), esta observación ya ha sido reportada.²⁸ En nuestros pacientes, encontramos una relación invertida entre CD4 y CD8, lo que se explica por la reducción en el número de células T CD8 en comparación con CD4. Este estudio es el primero en realizar este hallazgo. Se ha descrito una reducción de CD4 en pacientes con IDCV. Lo cual se ha asociado a características clínicas heterogéneas así como ciertas complicaciones tal como linfoproliferación, esplenomegalia y enfermedad granulomatosa^{62,94}. Nuestro estudio no muestra una reducción significativa de CD4 ni asociación con estas complicaciones.

Las infecciones a vías aéreas tanto superiores como inferiores se presentaron en todos los pacientes, coincidiendo con los estudios existentes^{35,58,92,93}. En 13.6% de nuestros pacientes se encontró aislamiento de algún agente etiológico tal como *S.pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. Coli* y *E. Faecalis*. La etiología de enfermedad pulmonar progresiva es multifactorial, con un papel de infección, infección subclínica y cambios inflamatorios no relacionados a infección. El papel de la

mucosa inmune (IgA e IgM) en modificar el pronóstico ha sido demostrado en sinusitis e infecciones virales prolongadas. El reconocimiento, diagnóstico y tratamiento de la patología de la vía aérea superior no se puede olvidar, ya que es la puerta de entrada para infecciones de vías aéreas inferiores y el daño pulmonar concomitante. Esto sugiere que un entendimiento más detallado de estos mecanismos ayudará a definir como evitar los cambios en infección subclínica con terapias como reemplazo con inmunoglobulina y antibióticos profilácticos con el objetivo de prevenir o tratar infecciones antes de que ocurra el daño pulmonar. En pacientes con IDCV, la rinitis crónica puede ser alérgica, por antecedentes de atopia. La frecuencia que encontramos en nuestros pacientes es mayor a la reportada en la literatura 31.2% vs 5.6 %⁹⁵. Se puede explicar porque la recolección de datos se realizó en centros de referencia. Se sabe que los pacientes con IDCV tienen riesgo incrementado para el desarrollo de malignidad. Las mujeres en la quinta década de la vida tienen 438 veces más riesgo de desarrollo de linfoma⁹⁶. En este estudio no se encontró ningún paciente con malignidad. Sin embargo, no realizamos seguimiento a largo plazo.

En este estudio se encontró alteración en espirometría en el 59% de los pacientes. Nuestros resultados de disminución en la función pulmonar no difieren con los reportes previos.^{40,54,76} Un patrón normal se ha detectado en el 27-78% de los pacientes, lo cual está dentro del rango que nosotros encontramos.^{24,39} El patrón predominante fue el obstructivo seguido del restrictivo, al igual que en nuestro análisis^{40,56,76,78,92}; excepto por lo estudiado por Watts y cols.⁹⁷ y Park y cols.⁷². El patrón obstructivo en asma, bronquitis crónica y lesiones bullosas ha sido reportado en 50-94% de pacientes con IDCV^{54,97,98}. Nosotros reportamos 2 pacientes con asma y patrón obstructivo (9.1%). Una de las debilidades de nuestro estudio es el tamaño de la muestra. El análisis multivariado no mostró asociación entre bronquiectasias y patrón en espirometría, lo cual no difiere de lo reportado por Gharagozlou y cols, 2006⁷⁸.

Las bronquiectasias son la alteración tomográfica más común en los pacientes con IDCV. La frecuencia en los reportes oscila entre el 52 al 84.2%. Esto revela una complicación pulmonar estructural crónica irreversible debido a un diagnóstico tardío, lo cual indica un pobre pronóstico y la necesidad de un manejo agresivo (tratamiento antibiótico, fisioterapia y sustitución de gammaglobulina en dosis apropiadas) para mejorar la calidad de vida. La mayoría de los estudios en los que se reporta menor porcentaje de alteraciones pulmonares han sido evaluado por tomografía simple y no obtuvieron imágenes espiratorias de rutina^{40,46,54,72-76,78}. La TACAR es el método más sensible para detectar neumopatías (principalmente cambios bronquiales y lesiones intersticiales)^{42,81}. El engrosamiento bronquial que es un hallazgo que precede al desarrollo de bronquiectasias puede ser identificado en la tomografía y esto sugiere la necesidad de seguimiento con TACAR periódicamente, aun en ausencia de síntomas respiratorios activos.⁹⁹ Lo reportado en la literatura coincide con nuestros resultados, incluyendo pacientes mexicanos^{24,41,100}. No se encontró correlación con bronquiectasias y los niveles de IgG, contrario a lo reportado en la

literatura.²⁸ Es interesante ver que el número de eventos de neumonía no tuvo correlación con bronquiectasias, sin embargo hay una tendencia a tener bronquiectasias a mayor número de eventos de neumonía, 2.5 eventos de neumonía vs 4.2 tienen impacto clínico. Nuestros resultados concuerdan con lo reportado en algunos estudios²⁸, pero no en otros¹⁰¹. Encontramos atrapamiento aéreo en 31.8% de los pacientes. Lo cual es un signo de afección a vía aérea pequeña. Observamos varios pacientes con opacidades, árbol en gemación y nódulos pulmonares, 2 pacientes con fibrosis pulmonar, 2 con neumonía organizada y 3 con datos sugestivos de enfermedad pulmonar intersticial. La enfermedad pulmonar intersticial es asintomática en estadios iniciales, lo que implica pacientes con IDCV, que tienen riesgo de desarrollarla deben ser monitorizados para facilitar la detección temprana y prevenir la progresión de la enfermedad. La TACAR se ha convertido en un método sensible y estandarizado en la detección de alteraciones en vías aéreas y parénquima pulmonar. Por un lado, es posible que refleje las respuestas individuales a varios patógenos en IDCV. Por el otro, permite evaluar la función pulmonar en pacientes que reciben gammaglobulina. Por lo tanto, la TACAR y espirometría son una herramienta importante en la monitorización clínica de estos pacientes.

Los mecanismos fisiopatológicos que llevan a alteraciones en la vía aérea y el parénquima pulmonar en IDCV no son claros. Los factores involucran defensa contra bacterias, inflamación crónica y autoinmunidad, así como los factores genéticos pueden jugar un papel importante. Solo disponemos de resultados para mutaciones en 7 pacientes. Las mutaciones en los genes encontrados se ha asociado a mayor afección a nivel respiratorio, tal como se encontró en nuestros pacientes. Es muy probable que en la actualidad se encuentren más mutaciones que lo que se ha reportado en la literatura.^{64,65} Aun no está claro si estas mutaciones son la causa exclusiva de estos defectos del sistema inmunológico, aun hay muchas áreas por investigar.

El estudio fue retrospectivo, el número de pacientes es relativamente pequeño y por lo tanto nuestros hallazgos requieren ser confirmados con un mayor número de pacientes. Es necesario realizar un estudio de seguimiento para definir que tipo de pacientes son los que están en riesgo de desarrollar complicaciones pulmonares posterior al diagnóstico. La terapia de reemplazo con gammaglobulina es de por vida. Así pues, resulta indispensable implementar medidas que a largo plazo disminuyan las complicaciones respiratorias y el costo generado por estas.

XI. CONCLUSIONES

La IDCV es una combinación de diferentes síntomas clínicos con el común denominador de déficit de anticuerpos. Se ha mostrado que puede ser causado por múltiples defectos inmunológicos. En nuestro estudio concluimos:

1. Los picos de presentación son en la primera y tercera década de la vida
2. El retraso del diagnóstico es prolongado y esto aumenta la morbimortalidad
3. Todos nuestros pacientes presentaron infecciones en vías aérea superior e inferior
4. La TACAR es una prueba diagnóstica confiable para el diagnóstico de bronquiectasias.
Muestra ser rápida, no invasiva, indolora, sensible y específica.
5. Las pruebas de funcionamiento pulmonar demostraron un patrón alterado (obstructivo y sugerente de restricción), en mas de la mitad de los pacientes.
6. La TACAR y pruebas de funcionamiento pulmonar deben ser considerada en todos los pacientes con síntomas pulmonares crónicos como monitor de la progresión de la enfermedad.
7. Este es el primer reporte en el cual la relación CD4/CD8 se asocia a 4.9 veces más riesgo de presentar bronquiectasias.
8. No se encontró ninguna asociación estadística con patrón tomográfico y espirometría.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952;9(6):722-728.
2. Vetrie D, Vorechovský I, Sideras P, Holland J, Davies A, Flinter F, Hammarström L, Kinnon C, Levinsky R, Bobrow M et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature*. 1993;361(6409):226-233.
3. Gupta S, Louis AG. Tolerance and autoimmunity in primary immunodeficiency disease: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(2):162-169. doi:10.1007/s12016-012-8345-8.
4. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S182-S194. doi:10.1016/j.jaci.2009.07.053.
5. Durandy A, Kracker S, Fischer A. Primary antibody deficiencies. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(7):519-533. doi:10.1038/nri3466.
6. Casanova J-L, Abel L. Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. *Science*. 2007;317:617-619. doi:10.1126/science.1142963.
7. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: An Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front Immunol*. 2014;5(April):1-33. doi:10.3389/fimmu.2014.00162.
8. Conley ME, Dobbs AK, Farmer DM, et al. Primary B cell immunodeficiencies: comparisons and contrasts. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:199-227. doi:10.1146/annurev.immunol.021908.132649.
9. Bousfiha A, Picard C, Boisson-Dupuis S, et al. Primary immunodeficiencies of protective immunity to primary infections. *Clin Immunol*. 2010;135:204-209. doi:10.1016/j.clim.2010.02.001.

10. Modell V, Gee B, Lewis DB, et al. Global study of primary immunodeficiency diseases (PI)—diagnosis, treatment, and economic impact: an updated report from the Jeffrey Modell Foundation. *Immunol Res*. 2011;51:61-70. doi:10.1007/s12026-011-8241-y.
11. O'Sullivan MD, Cant AJ. The 10 warning signs: a time for a change? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(6):588-594. doi:10.1097/ACI.0b013e3283591534.
12. Taruscio D, Capozzoli F, Frank C. Rare diseases and orphan drugs. *Ann Ist Super Sanita*. 2011;47:83-93. doi:10.1111/j.1365-2125.2006.02617.x.
13. Mccusker C, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011;7(Suppl 1):1-8.
14. Lear S, Condliffe A. Respiratory infection and primary immune deficiency—what does the general physician need to know? *JR Coll Physicians Edinb*. 2014;(44):149-155. <http://www.rcpe.ac.uk/sites/default/files/condliffe.pdf>. Accessed September 20, 2014.
15. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol*. 2013;33(1):1-7. doi:10.1007/s10875-012-9751-7.
16. Woroniecka M, Ballow M. Office evaluation of children with recurrent infection. *Pediatr Clin North Am*. 2000;47(6):1211-1224. doi:10.1016/S0031-3955(05)70268-6.
17. Borte S, von Döbeln U, Hammarström L. Guidelines for newborn screening of primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Hematol*. 2013;20(1):48-54. doi:10.1097/MOH.0b013e32835a9130.
18. De Vries E, Alvarez Cardona a., Abdul Latiff a. H, et al. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol*. 2012;167(1):108-119. doi:10.1111/j.1365-2249.2011.04461.x.
19. Edgar D, Ehl S. ESID Registry - Working definitions for clinical diagnosis of PID. 2014:1-9.

20. Bierry G, Julien B, Cindy B, et al. Thoracic Manifestations of Primary Humoral Immunodeficiency : A Comprehensive. *Radiographics*. 2009;29(7):1909-1920.
21. Hampson FA, Chandra A, Sreaton NJ, et al. Respiratory disease in common variable immunodeficiency and other primary immunodeficiency disorders. *Clin Radiol*. 2012;67:587-595. doi:10.1016/j.crad.2011.10.028.
22. Jesenak M, Banovcin P, Jesenakova B, Babusikova E. Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children. *Front Pediatr*. 2014;2(July):77. doi:10.3389/fped.2014.00077.
23. Haidopoulou K, Calder A, Jones A, Jaffe A, Sonnappa S. Bronchiectasis secondary to primary immunodeficiency in children: longitudinal changes in structure and function. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(7):669-675. doi:10.1002/ppul.21036.
24. Touw CML, van de Ven AA, de Jong PA, et al. Detection of pulmonary complications in common variable immunodeficiency. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:793-805. doi:10.1111/j.1399-3038.2009.00963.x.
25. Hobbs C, Burks W. Clinical Characteristics of Pediatric Patients Evaluated for Primary Immunodeficiency. *Pediatrics*. 2012;130:S50-S50. doi:10.1542/peds.2012-2183EEEE.
26. Wahn V. When is susceptibility to infections abnormal? *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(7):650-651. doi:10.1111/j.1399-3038.2011.01217.x.
27. Buckley RH. Primary immunodeficiency or not? Making the correct diagnosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(4):756-758. doi:10.1016/j.jaci.2006.01.008.
28. Gathmann B, Mahlaoui N, Gérard L, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:116-126. doi:10.1016/j.jaci.2013.12.1077.
29. Tarzi MD, Grigoriadou S, Carr SB, Kuitert LM, Longhurst HJ. Clinical immunology review series: An approach to the management of pulmonary disease in primary antibody deficiency. *Clin Exp Immunol*. 2009;155(2):147-155. doi:10.1111/j.1365-2249.2008.03851.x.

30. Furr PM, Taylor-Robinson D, Webster a D. Mycoplasmas and ureaplasmas in patients with hypogammaglobulinaemia and their role in arthritis: microbiological observations over twenty years. *Ann Rheum Dis.* 1994;53(3):183-187. doi:10.1136/ard.53.3.183.
31. Yong PF, Freeman AF, Engelhardt KR, Holland S, Puck JM, Grimbacher B. An update on the hyper-IgE syndromes. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(6):228. doi:10.1186/ar4069.
32. Cunningham-Rundles C, Maglione PJ. Common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(5):1425-1426.e3. doi:10.1016/j.jaci.2012.03.025.
33. Notarangelo LD, Plebani A, Mazzolari E, Soresina A, Bondioni MP. Genetic causes of bronchiectasis: primary immune deficiencies and the lung. *Respiration.* 2007;74(3):264-275. doi:10.1159/000101784.
34. Aghamohammadi A, Allahverdi A, Abolhassani H, et al. Comparison of pulmonary diseases in common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinaemia. *Respirology.* 2010;15(2):289-295. doi:10.1111/j.1440-1843.2009.01679.x.
35. Urschel S, Kayikci L, Wintergerst U, Notheis G, Jansson A, Belohradsky BH. Common Variable Immunodeficiency Disorders in Children: Delayed Diagnosis Despite Typical Clinical Presentation. *J Pediatr.* 2009;154(6):888-894. doi:10.1016/j.jpeds.2008.12.020.
36. Stiehm ER. Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfus Med Rev.* 2013;27(3):171-178. doi:10.1016/j.tmr.2013.05.004.
37. Efrati O, Gonik U, Bielorai B, et al. Fiberoptic bronchoscopy and bronchoalveolar lavage for the evaluation of pulmonary disease in children with primary immunodeficiency and cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48(3):324-329. doi:10.1002/pbc.20784.
38. Waterer GW. Airway Defense Mechanisms. *Clin Chest Med.* 2012;33(2):199-209. doi:10.1016/j.ccm.2012.03.003.
39. Wood P, Stanworth S, Burton J, et al. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: A systematic review. *Clin Exp Immunol.* 2007;149(3):410-423. doi:10.1111/j.1365-2249.2007.03432.x.

40. Thickett KM, Kumararatne DS, Banerjee AK, Dudley R. Common variable immune deficiency : respiratory manifestations , pulmonary function and high-resolution CT scan findings. *Q J Med.* 2002;95:655-662.
41. Galindo-Pacheco A-M et al. Calidad de vida en adultos con inmunodeficiencia común variable y bronquiectasias. *Rev Alerg México.* 2013;60:123-128.
42. Mogica-Martinez MD, Garcia-Lara S, Silva-Vera R, Montaña-Velazquez B, Cruz-Mérida A, Santibañez-Bustamante J M-MJ. Neumopatías en pacientes con inmunodeficiencias primarias en tratamiento con gammaglobulina intravenosa. 2007;54(1):14-19.
43. Park JH, Levinson AI. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Immunol.* 2010;134(2):97-103. doi:10.1016/j.clim.2009.10.002.
44. Verbsky JW, Routes JM. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency: Similarities and differences. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014;35(3):330-335. doi:10.1055/s-0034-1376862.
45. Prasse A, Kayser G, Warnatz K. Common variable immunodeficiency-associated granulomatous and interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19(5):503-509. doi:10.1097/MCP.0b013e3283642c47.
46. Bondioni MP, Duse M, Plebani A, et al. Pulmonary and sinusal changes in 45 patients with primary immunodeficiencies: computed tomography evaluation. *J Comput Assist Tomogr.* 2007;31(4):620-628. doi:10.1097/RCT.0b013e31802e3c11.
47. Cadranel J, Bouvry D, Wislez M. Respiratory manifestations of common variable immunodeficiency in adults. *Rev Mal Respir.* 2003;20:126-133.
48. Hobbs S, Lynch D. The Idiopathic Interstitial Pneumonias. An Update and Review. *Radiol Clin North Am.* 2014;52(1):105-120. doi:10.1016/j.rcl.2013.08.001.

49. Alvarez B, Arcos J, Fernández-Guerrero ML. Pulmonary infectious diseases in patients with primary immunodeficiency and those treated with biologic immunomodulating agents. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17:172-179. doi:10.1097/MCP.0b013e3283455c0b.
50. Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS. Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1285:26-43. doi:10.1111/nyas.12049.
51. Martinez B, Browne SK. Good Syndrome, Bad Problem. *Front Oncol*. 2014;4(November):10-13. doi:10.3389/fonc.2014.00307.
52. Khan A, Agarwal R. Pulmonary alveolar proteinosis. *Respir Care*. 2011;56(7):1016-1028. doi:10.4187/respcare.01125.
53. Gregersen S, Aaløkken TM, Mynarek G, et al. High resolution computed tomography and pulmonary function in common variable immunodeficiency. *Respir Med*. 2009;103(6):873-880. doi:10.1016/j.rmed.2008.12.015.
54. Martínez García M a, de Rojas MD, Nauffal Manzur MD, et al. Respiratory disorders in common variable immunodeficiency. *Respir Med*. 2001;95(3):191-195. doi:10.1053/rmed.2000.1020.
55. Chen Y, Stirling RG, Paul E, Hore-Lacy F, Thompson BR, Douglass J a. Longitudinal decline in lung function in patients with primary immunoglobulin deficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(6):1414-1417. doi:10.1016/j.jaci.2011.03.041.
56. Rusconi F, Panisi C, Dellepiane RM, et al. Pulmonary and sinus diseases in primary humoral immunodeficiencies with chronic productive cough. *Arch Dis Child*. 2003;88(12):1101-1105. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1719410&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
57. Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. *Br J Haematol*. 2009;145(6):709-727. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07669.x.

58. Cunningham-rundles C. How I treat How I treat common variable immune deficiency. *Blood*. 2010;116(1):7-15. doi:10.1182/blood-2010-01-254417.
59. Ameratunga R, Brewerton M, Slade C, et al. Comparison of Diagnostic Criteria for Common Variable Immunodeficiency Disorder. *Front Immunol*. 2014;5(September):1-9. doi:10.3389/fimmu.2014.00415.
60. Yong PFK, Thaventhiran JED, Grimbacher B. "A Rose Is a Rose Is a Rose," but CVID Is Not CVID. *Common Variable Immune Deficiency (CVID), What Do We Know in 2011?* 1st ed. Elsevier Inc.; 2011. doi:10.1016/B978-0-12-385991-4.00002-7.
61. Cunningham-Rundles C. The many faces of common variable immunodeficiency. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2012;29(6):997-1003. doi:10.1016/j.biotechadv.2011.08.021.Secreted.
62. Ramírez-Vargas N, Arablin-Oropeza SE, Mojica-Martínez D, et al. Clinical and immunological features of common variable immunodeficiency in Mexican patients. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42(3):235-240. doi:10.1016/j.aller.2013.01.007.
63. IJspeert H, Wentink M, van Zessen D, et al. Strategies for B-Cell Receptor Repertoire Analysis in Primary Immunodeficiencies: From Severe Combined Immunodeficiency to Common Variable Immunodeficiency. *Front Immunol*. 2015;6(April):1-6. doi:10.3389/fimmu.2015.00157.
64. Yazdani R, Hakemi MG, Sherkat R, Homayouni V, Farahani R. Genetic defects and the role of helper T-cells in the pathogenesis of common variable immunodeficiency. *Adv Biomed Res*. 2014;3:2. doi:10.4103/2277-9175.124627.
65. Gao Y, Workman S, Gadola S, Elliott T, Grimbacher B, Williams AP. Common variable immunodeficiency is associated with a functional deficiency of invariant natural killer T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):17-19. doi:10.1016/j.jaci.2013.10.059.
66. Bryant A, Calver N, Toubi E, Webster A, Farrant J. Classification of patients with common variable immunodeficiency by B cell secretion of IgM and IgG in response to anti-IgM and interleukin-2. *Clin Immunol Immunopathol*. 1990;56(2):239-248.

67. Warnatz K, Denz A, Dräger R, et al. of patients with common variable immunodeficiency : a new approach to classify a heterogeneous disease Severe deficiency of switched memory B cells (CD27 \geq IgM \times IgD \times) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency : a new approach to c. *Blood*. 2002;99(5):1544-1551. doi:10.1182/blood.V99.5.1544.
68. Piqueras B, Lavenu-Bombled C, Galicier L, et al. Common variable immunodeficiency patient classification based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. *J Clin Immunol*. 2003;23(5):385-400. doi:10.1023/A:1025373601374.
69. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, et al. The EUROclass trial : defining subgroups in common variable immunodeficiency The EUROclass trial : defining subgroups in common variable immunodeficiency. 2013;111(1):77-85. doi:10.1182/blood-2007-06-091744.
70. Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis*. 2008;46(10):1547-1554. doi:10.1086/587669.
71. Salzer U, Warnatz K, Peter HH. Common variable immunodeficiency - an update. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:1-11. doi:10.1186/ar4032.
72. Park JES, Beal I, Dilworth JP, Tormey V, Haddock J. The HRCT appearances of granulomatous pulmonary disease in common variable immune deficiency. *Eur J Radiol*. 2005;54(3):359-364. doi:10.1016/j.ejrad.2004.09.005.
73. Curtin J, Webster A, Farrant J, Katz D. Bronchiectasis in hypogammaglobulinaemia-a computed tomography assesment. *Clin Radiol*. 1991;44:82-84.
74. Obregon RG. Radiologic Findings of Adult Primary Immunodeficiency Disorders <subtitle>Contribution of CT</subtitle>. *CHEST J*. 1994;106(2):490. doi:10.1378/chest.106.2.490.
75. Feydy A, Sibilia J, De K. Chest high resolution CT in adults with primary humoral immunodeficiency. *Br J Radiol*. 1996;69:1108-1116.

76. Kainulainen L, Varpula M, Liippo K, Svedström E, Nikoskelainen J, Ruuskanen O. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(5):1031-1036. doi:10.1016/S0091-6749(99)70085-0.
77. Thickett KM, Kumararatne DS, Banerjee a K, Dudley R, Stableforth DE. Common variable immune deficiency: respiratory manifestations, pulmonary function and high-resolution CT scan findings. *QJM.* 2002;95(10):655-662. doi:10.1093/qjmed/95.10.655.
78. Gharagozlou M, Ebrahimi F, Farhoudi A. Pulmonary complications in primary hypogammaglobulinemia: a survey y high resolution CT scan. *Monaldo Arch chest Dis.* 2006;65:69-74.
79. Tanaka N, Kim JS, Bates C a, et al. Lung diseases in patients with common variable immunodeficiency: chest radiographic, and computed tomographic findings. *J Comput Assist Tomogr.* 2006;30(5):828-838. doi:10.1097/01.rct.0000228163.08968.26.
80. Manson D, Reid B, Dalal I, Roifman CM. Clinical utility of high-resolution pulmonary computed tomography in children with antibody deficiency disorders. *Pediatr Radiol.* 1997;27(10):794-798. doi:10.1007/s002470050235.
81. Newson T, Chippindale a. J, Cant a. J. Computed tomography scan assessment of lung disease in primary immunodeficiencies. *Eur J Pediatr.* 1999;158(1):29-31. doi:10.1007/s004310051004.
82. Rusconi F, Panisi C, Dellepiane RM, et al. Pulmonary and sinus diseases in primary humoral immunodeficiencies with chronic productive cough. *Arch Dis Child.* 2003;88(12):1101-1105. doi:10.1136/adc.88.12.1101.
83. Sepúlveda B, Rodríguez-negrete EV, Mayoral-zavala A, Rodríguez-mireles KA. Prevalencia de alteraciones gastrointestinales en adultos con inmunodeficiencia común variable en el Hospital de Especialidades in adults with common variable immunodeficiency at Specialty Hospital. *Rev Alerg México.* 2015;62:1-7.

84. Lougaris V, Ravelli A, Villanacci V, et al. Gastrointestinal Pathologic Abnormalities in Pediatric- and Adult-Onset Common Variable Immunodeficiency. *Dig Dis Sci*. 2015. doi:10.1007/s10620-015-3638-4.
85. Xiao X, Miao Q, Chang C, Gershwin ME, Ma X. Common variable immunodeficiency and autoimmunity - an inconvenient truth. *Autoimmun Rev*. 2014. doi:10.1016/j.autrev.2014.04.006.
86. 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:10.1016/j.autrev.2012.11.003.
87. Podjasek JC, Abraham RS. Autoimmune cytopenias in common variable immunodeficiency. *Front Immunol*. 2012;3(JUL):1-7. doi:10.3389/fimmu.2012.00189.
88. Abolhassani H, Amirkashani D, Parvaneh N, et al. Autoimmune phenotype in patients with common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(5):323-329. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24260977>.
89. 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; quiz 575. doi:10.1586/eci.13.30.
90. Griffith LM, Cowan MJ, Notarangelo LD, et al. Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) report. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):335-347. doi:10.1016/j.jaci.2013.07.052.
91. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol*. 1999;92(1):34-48. doi:10.1006/clim.1999.4725.
92. Chapel H, Lucas M, Lee M, et al. Common variable immunodeficiency disorders : division into distinct clinical phenotypes. 2008;112(2):277-286. doi:10.1182/blood-2007-11-124545.The.

93. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2007;27(3):308-316. doi:10.1007/s10875-007-9075-1.
94. Giovannetti A, Pierdominici M, Mazzetta F, et al. Unravelling the complexity of T cell abnormalities in common variable immunodeficiency. *J Immunol*. 2007;178(6):3932-3943. doi:10.4049/jimmunol.178.6.3932.
95. Agondi RC, Barros MT, Kokron CM, et al. Can patients with common variable immunodeficiency have allergic rhinitis? *Am J Rhinol Allergy*. 2015;27(2):79-83. doi:10.2500/ajra.2013.27.3855.
96. Cunningham-Rundles C, Cooper DL, Duffy TP, Strauchen J. Lymphomas of mucosal-associated lymphoid tissue in common variable immunodeficiency. *Am J Hematol*. 2002;69(3):171-178. doi:10.1002/ajh.10050.
97. Watts W, Watts M, Dai W, Cassidy J, Grum G, Weg J. Respiratory dysfunction in patients with common variable hypogammaglobulinemia. *Am Rev Respir Dis*. 1986;134:699-703.
98. Busse PJ, Farzan S, Cunningham-Rundles C. Pulmonary complications of common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98(1):1-8; quiz 8-11, 43. doi:10.1016/S1081-1206(10)60853-8.
99. Maglione PJ, Overbey JR, Radigan L, Bagiella E, Cunningham-Rundles C. Pulmonary radiologic findings in common variable immunodeficiency: clinical and immunological correlations. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2014;113:452-459. doi:10.1016/j.anai.2014.04.024.
100. Dolores M, Martínez M, Lara SG, et al. Artículo original Neumopatías en pacientes con inmunodeficiencias primarias en tratamiento con gammaglobulina intravenosa. 2007;54(1):14-19.
101. Quinti I, Soresina A, Guerra A, et al. Effectiveness of immunoglobulin replacement therapy on clinical outcome in patients with primary antibody deficiencies: Results from a multicenter prospective cohort study. *J Clin Immunol*. 2011;31(3):315-322. doi:10.1007/s10875-011-9511-0.

XIII. ANEXOS

**ANEXO 1
REGISTRO DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS**

Nombre: _____

Fecha captura datos: _____ Edad actual : _____

No.exp. _____

Número de registro _____ (LASID)

INFORMACION DEMOGRAFICA

Fecha nacimiento: día ___ /mes ___ /año ___ Etnia _____ Género: M ___ F ___

Ciudad Nac. _____ Región: _____

Fecha registro día ___ /mes ___ /año ___

DIAGNÓSTICO

No. Días perdidos _____

PRESENTACION (por ej. trombocitopenia, hepatoesplenomegalia, infecciones, etc.)

Edad a ___ m ___ Presentación _____

INFECCIONES

TIPO	Edad inicio	Crónica	Recurrente	Número	Organismo/comentarios
IRA/OM					
Sinusitis					
Neumonía					
Sepsis					
Meningitis					
Diarrea					
Inf.cutanea					
Candidiasis					
Otros(especifique):					

HISTORIA FAMILIAR: Negativa ___ Positiva ___ Número familiares afectados ___

Edad de presentacion: _____ Edad de diagnóstico _____

Diagnóstico de admisión:

Patologías asociadas	1.
	2.
	3.
	4.

FUNCIÓN PULMONAR

FEV1	
FVC	
FEV1/FVC	
Patrón obstructivo	
Patrón restrictivo	
Patrón normal	

MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS (SI/NO)

1. No infecciosas
 - a. Enfermedad alérgica (Asma/Rinitis/alergia alimentaria/conjuntivitis)
 - b. Alteraciones bronquiales (Engrosamiento bronquial/ Bronquiectasias)
 - c. Alteraciones en la ventilación (Patrón obstructivo/sugere de restricción)
2. Infecciosas
 - a. Superiores (IRA/OM /Sinusitis)
 - b. Inferiores (Neumonías no complicada, complicada, focos múltiples, recurrente/ bronquiolitis/ Tb)
3. Enfermedad pulmonar crónica (FPI/HTAP)
4. Sugere de enfermedad pulmonar intersticial
5. Enfermedades linfoproliferativas (Hiperplasia linfoidea/Timoma/Linfoma)

COMENTARIOS: _____

ALERGIA _____ SI NO

Rinitis: 1) Leve intermitente
 2) Moderada-grave intermitente
 3) Leve persistente
 4) Moderada-grave persistente

Asma _____ SI NO

1) Controlada
 2) Parcialmente controlada
 3) No controlada

Dermatitis atópica _____ SI NO
 Conjuntivitis alérgica _____ SI NO
 Alergia alimentaria _____ SI NO

EXAMÉNES DE LABORATORIO

BIOMETRÍA HEMATICA					
Hemoglobina			Linfocitos B (CD 19)		
Hematocrito			IgM		
Plaquetas			IgG		
Leucocitos			IgG 1		
Neutrófilos			IgG 2		
Linfocitos			IgG 3		
Monocitos			IgG 4		
Eosinófilos			IgA		
Isohemaglutininas			IgE		
No. Dosis DTP					
Anti-tetanos					
Anti-difteria					
Vacuna Neumococica	Edad				
Linfocitos T (CD 3)					
CD4/μl					
CD8/μl					
Cociente CD4/CD8					
BCG	Edad				
C4					
C3					
Grupo y Rh					
Defecto génético					

OTROS: _____

ANEXO 2

TOMOGRAFÍA DE ALTA RESOLUCIÓN (TACAR) DE TÓRAX.

	Ausente	Presente
Bronquiectasias		
Superior derecho		
Superior izquierdo		
Inferior derecho		
Inferior izquierdo		
Árbol en gemación		
Superior derecho		
Superior izquierdo		
Inferior derecho		
Inferior izquierdo		
Opacidades		
Superior derecho		
Superior izquierdo		
Inferior derecho		
Inferior izquierdo		
Vidrio despulido		
Superior derecho		
Superior izquierdo		
Inferior derecho		
Inferior izquierdo		
Nódulos pulmonares		
Superior derecho		
Superior izquierdo		
Inferior derecho		
Inferior izquierdo		
Quistes/bullas		
Superior derecho		
Superior izquierdo		
Inferior derecho		
Inferior izquierdo		
Atrapamiento aéreo		
Superior derecho		
Superior izquierdo		
Inferior derecho		
Inferior izquierdo		

OTROS: _____

Modificado de: Vande Ven AA JM, van Montfrans JM, Terheggen-Lagro SW et al. A CT scan score for the assessment of lung disease in children with common variable immunodeficiency disorders. Chest 2010; Aug;138(2):371-9