

Clinic of humoral primary immunodeficiencies in adults. Experience in a tertiary hospital

Clínica de inmunodeficiencias primarias en adultos. Experiencia en un hospital de tercer nivel

Julio César Cambray-Gutiérrez,¹ Diana Andrea Herrera-Sánchez,¹ Lizbeth Blancas-Galicia,² Patricia María O'Farrill-Romanillos¹

Abstract

Background: Primary immunodeficiencies (PID) are characterized by alteration of the components of the immune system. Humoral deficiencies represent 50%. The most common are selective IgA deficiency, Bruton agammaglobulinemia, and common variable immunodeficiency (CVID).

Objective: To describe the epidemiological and clinical characteristics of adults with humoral PID, cared for in a Primary Humoral Immunodeficiencies Clinic.

Methods: A descriptive cross-sectional study that included a year of analysis, including 35 patients with humoral PID, 31 with CVID, and 4 with Bruton agammaglobulinemia. Data were analyzed with descriptive statistics.

Results: Of 35 patients studied, 31 had CVID (88.5%) and 4 (11.5%) Bruton agammaglobulinemia; 21 were men and 14 women. The age at onset of symptoms was 22.7 years, and the delay in diagnosis was 7.2 years. 11.4% of CVID patients died during the study; 4 had malignancies, 22.8% autoimmune diseases, and 48.5% gastrointestinal disorders. Patients with Bruton agammaglobulinemia presented no comorbidities.

Conclusions: Unlike reports in the literature, in the study group, CVID was the most common cause of humoral PID, predominantly in men; the most common gastrointestinal disorder was intestinal functional disorder.

Keywords: Primary immunodeficiencies; Humoral immunodeficiencies; Bruton agammaglobulinemia; Common variable immunodeficiency

Este artículo debe citarse como: Cambray-Gutiérrez JC, Herrera-Sánchez DA, Blancas-Galicia L, O'Farrill-Romanillos PM. Clínica de inmunodeficiencias primarias en adultos. Experiencia en un hospital de tercer nivel. Rev Alerg Mex. 2016;63(4):334-341

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

²Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

Correspondencia: Julio César Cambray-Gutiérrez.
joesar_963@hotmail.com

Recibido: 2016-02-23
Aceptado: 2016-08-01



Resumen

Antecedentes: Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son trastornos de los componentes del sistema inmune. Las deficiencias humorales representan el 50%. Las más comunes son el déficit selectivo de IgA, agammaglobulinemia de Bruton y la inmunodeficiencia común variable (IDCV).

Objetivo: Describir las características epidemiológicas y clínicas de adultos con IDP humorales, atendidos en una Clínica de Inmunodeficiencias Primarias Humorales.

Métodos: Estudio descriptivo transversal que abarcó un año de análisis, en el que se incluyeron 35 pacientes con IDP humoral. Los datos se analizaron con estadística descriptiva.

Resultados: De 35 pacientes estudiados, 31 tuvieron IDCV (88.5%) y 4 (11.5%) agammaglobulinemia de Bruton; 21 fueron hombres y 14 mujeres. La edad al inicio de los síntomas fue de 22.7 años y el tiempo de retraso en el diagnóstico fue de 7.2 años; 11.4% de los pacientes con IDCV fallecieron durante el estudio; 4 padecieron neoplasias, 22.8% enfermedades autoinmunes y 48.5% alteraciones gastrointestinales. Los pacientes con agammaglobulinemia de Bruton no presentaron comorbilidades.

Conclusiones: A diferencia de lo informado en la literatura, la IDCV fue la causa más común de IDP humoral en el grupo estudiado, con predominio en hombres; la alteración gastrointestinal más común fue el trastorno funcional intestinal.

Palabras clave: Inmunodeficiencias primarias; Deficiencias humorales; Agammaglobulinemia de Bruton; Inmunodeficiencia común variable

Abreviaturas y siglas

BTK, tirosina quinasa de Bruton

ESID, European Society for Immunodeficiencies

IDCV, inmunodeficiencia común variable

IDP, inmunodeficiencias primarias

IgA, inmunoglobulina A

IgG, inmunoglobulina G

IgIV, inmunoglobulina humana intravenosa

IgM, inmunoglobulina M

LASID, Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias Primarias

PTI, púrpura trombocitopénica idiopática

SIGAD, déficit selectivo de IgA

Antecedentes

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) se caracterizan por pobre o ausente función en uno o más de los componentes del sistema inmune.¹ La mayoría se genera como resultado de defectos inherentes en el desarrollo del sistema inmune o su función.²

Según su tipo, la incidencia de las IDP oscila entre 1:300 a 1:700 casos en población caucásica portadora de déficit selectivo de IgA (SIGAD), en su mayoría sin síntomas, y hasta 1:200 000 en portadores de enfermedad granulomatosa crónica.¹

En pacientes sintomáticos, la incidencia varía de 1:10 000 a 1:2000 y la prevalencia es de 1:10 000 a 1:12 000 en la población general; en las comunidades con consanguinidad, su incidencia puede ser mayor.³

La Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias Primarias (LASID)⁴ en su segundo reporte

informó una incidencia en México de 0.16 a 0.24 por cada 100 000 habitantes, con predominio en varones y una proporción de 5:1 en los niños, sin diferencias según el sexo en los pacientes adultos.

Las IDP pueden subdividirse en dos categorías de acuerdo con los principales mecanismos inmunológicos involucrados: alteraciones del sistema inmune innato y del sistema inmune adaptativo.^{3,4}

Las deficiencias de anticuerpos constituyen el tipo más común de IDP, representan el 50% y se caracterizan por incremento de la susceptibilidad a infecciones sinopulmonares, principalmente de etiología bacteriana por *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*. Las patologías más comunes en este grupo son SIGAD, agammaglobulinemia de Bruton e inmunodeficiencia común variable (IDCV).⁵

El déficit selectivo de IgA se presenta en pacientes mayores de 4 años de edad, frecuentemente asintomáticos, con una concentración sérica de IgA menor a 7 mg/dL y concentraciones normales de inmunoglobulinas G y M (IgG e IgM). Se identifica en 1:300 a 1:700 de la población caucásica de Estados Unidos y es poco común en poblaciones asiáticas; 20 a 25% de los pacientes presenta historia familiar de SIGAD o IDCV, con prevalencia superior en el sexo masculino. Aunque la mayor parte de los pacientes son asintomáticos, algunos pueden desarrollar infecciones respiratorias y gastrointestinales, atopia, enfermedades autoinmunes, trastornos hematológicos (trombocitopenia y neutropenia), enfermedad celíaca y neoplasias malignas.⁶

La agammaglobulinemia de Bruton es una inmunodeficiencia humoral ligada al cromosoma X, relacionada con una mutación en el gen que codifica a la proteína tirosina quinasa de Bruton (BTK), su ausencia en monocitos y en plaquetas puede ser identificada mediante prueba de Western Blot o citometría de flujo. Su incidencia es de 1:100 000 nacidos vivos.^{7,8} Los criterios para su diagnóstico, de acuerdo con la ESID (European Society for Immunodeficiencies) son los siguientes: menos de 2% de linfocitos B circulantes, número normal de linfocitos T y niveles de IgG inferiores a 200 mg/dL en niños menores de 12 meses de edad o 500 mg/dL en mayores de 12 meses de edad, o niveles de IgG normal, con IgA e IgM dos desviaciones estándar por debajo de los niveles de referencia, e inicio de infecciones recurrentes antes de los 5 años de edad, o historia familiar materna positiva de agammaglobulinemia.^{7,8}

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son infecciones por bacterias encapsuladas extracelulares, que inician después de los cuatro meses de vida, cuando los anticuerpos maternos disminuyen. Es común la presencia de infecciones respiratorias recurrentes relacionadas con alteraciones estructurales del parénquima pulmonar, que constituyen las principales causas de morbilidad y mortalidad. Los trastornos gastrointestinales son infrecuentes, no así los autoinmunes reumatológicos, como la artritis reumatoide y la dermatomiositis.⁸

Las IDCV constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por producción anormal de anticuerpos; aunque de etiología poco conocida, se tiene indicios que están involucrados trastornos de prácticamente todo el sistema inmune.⁹

Las IDCV tienen una incidencia de 1:10 000-1:50 000 habitantes/año, sin predominio en alguno de los sexos. Se ha descrito que tienen una presentación bimodal, con dos picos: el primero en la primera década de la vida y el segundo en la tercera. Su diagnóstico se establece por niveles bajos de IgG (dos desviaciones estándar por abajo del valor de referencia, de acuerdo con la edad), asociados a disminución de la IgA o IgM; en pacientes mayores de 4 años de edad con ausencia de isohemaglutininas o pobre respuesta a antígenos polisacáridos, con exclusión de otras causas de hipogammaglobulinemia.^{9,10}

Con frecuencia existe un retraso significativo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de IDCV, en promedio de 4 a 5 años.^{2,11}

Se ha reportado que entre 20 y 25% de los pacientes con IDCV tiene complicaciones gastrointestinales como gastritis crónica (con o sin anemia perniciosa), hiperplasia nodular linfoide, atrofia de las vellosidades, enfermedad inflamatoria intestinal y enteropatía. En un estudio de Rodríguez-Negrete y colaboradores,¹²⁻¹⁴ realizado en pacientes mexicanos, se encontró 94% de complicaciones gastrointestinales en adultos con IDCV, especialmente trastorno funcional digestivo.

Los pacientes con IDCV muestran mayor predisposición para trastornos autoinmunes, con una prevalencia estimada de 20%, entre ellos púrpura trombocitopénica autoinmune y anemia hemolítica autoinmune, en 11 a 12% de los pacientes. En México, O'Farrill-Romanillos y colaboradores¹⁴⁻¹⁶ reportaron una frecuencia de 33.3% en pacientes adultos con IDCV, 50% de tipo hematológico, principalmente púrpura trombocitopenia inmune (PTI).

De 8 a 22% de los pacientes adultos portadores de IDCV presenta infiltración granulomatosa en uno o más órganos y sistemas, que se relaciona con mayor incidencia de autoinmunidad.^{14,15} Además, hasta 30% puede desarrollar trastorno linfoproliferativo, particularmente linfoma de células B y linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas. López-Rocha y colaboradores^{15,16} refieren 17.3% de neoplasias en pacientes adultos con IDCV.

El riesgo de mortalidad se incrementa hasta 11 veces si los pacientes con IDCV presentan citopenias, linfoproliferación o enteropatía en forma concomitante.^{17,18}

El tratamiento electivo de sustitución es la administración de inmunoglobulina humana intrave-

nosa (IgIV), 400 a 800 mg/kg/dosis cada 21 días. Existen diferentes técnicas de administración que pueden requerir hospitalización por varios días o de corta estancia para llevar a cabo la infusión por 5 o 6 horas.¹⁹⁻²¹

El objetivo de esta investigación fue describir las características epidemiológicas y clínicas de un grupo de pacientes adultos con IDP humorales atendidos en la Clínica de Inmunodeficiencias Primarias Humorales del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

Métodos

Estudio descriptivo transversal de 35 pacientes con inmunodeficiencia primaria humoral atendidos en la Clínica de Inmunodeficiencias Primarias Humorales, que otorgaron su consentimiento por escrito previa información. El periodo de estudio abarcó de enero de 2012 a enero de 2016. Todos los pacientes estuvieron a cargo del Servicio de Alergia del mismo hospital.

La evaluación fue multidisciplinaria por diversas especialidades médicas e incluyó exámenes de laboratorio: biometría hemática, química sanguínea, perfil tiroideo, pruebas de función hepática, tiempos de coagulación, determinación de perfil inmunológico, subpoblaciones de linfocitos, concentraciones de inmunoglobulinas; así como estudios de gabinete: tomografía de tórax de alta resolución, espirometría, panendoscopia y tránsito intestinal.

Todos los pacientes recibieron terapia sustitutiva con IgIV, 400-800 mg/kg/día cada 21 días, con aplicación del esquema ANCAR de forma ambulatoria.

El análisis estadístico de los datos se realizó con medidas de tendencia central: media, mediana y moda.

Resultados

Se estudiaron 35 pacientes, 31 con diagnóstico definitivo de IDCV (88.5%) y 4 (11.5%) con síndrome de Bruton (Figura 1); todos cumplían los criterios diagnósticos señalados por la ESID y con registro internacional en LASID. De los 35 pacientes, 21 eran de sexo masculino (60%) y 14 del femenino (40%). El promedio de edad fue de 37.3 años (rango de 16 a 69 años). El inicio de los síntomas fue a los 22.7 años (19 años en hombres y 24 años en mujeres). En 38.2% (13/35) de los pacientes los síntomas iniciaron antes de los 16 años. El tiempo de retraso en el diagnóstico fue de 7.2 años (8.3 años en mujeres) (Cuadro 1).

En relación con la mortalidad, 4 (11.4%) pacientes del grupo con IDCV fallecieron: una portadora de PTI debido a hemorragia cerebral secundaria a traumatismo craneoencefálico; un paciente con antecedente de síndrome de Evans por hemorragia masiva del tubo digestivo bajo como complicación de linfoma no Hodgkin; otro paciente por sepsis grave secundaria a desnutrición; y otro por suicidio secundario a trastorno depresivo mayor.

Solamente se reportó un caso de consanguinidad en un paciente portador de IDCV y dos pacientes con agammaglobulinemia de Bruton; en los dos últimos no se identificaron comorbilidades.

Las bronquiectasias, evaluadas mediante tomografías de tórax de alta resolución, se presentaron en 62% de los pacientes con IDCV: leves en 2 pacientes, moderadas en 10 y severas en 7.

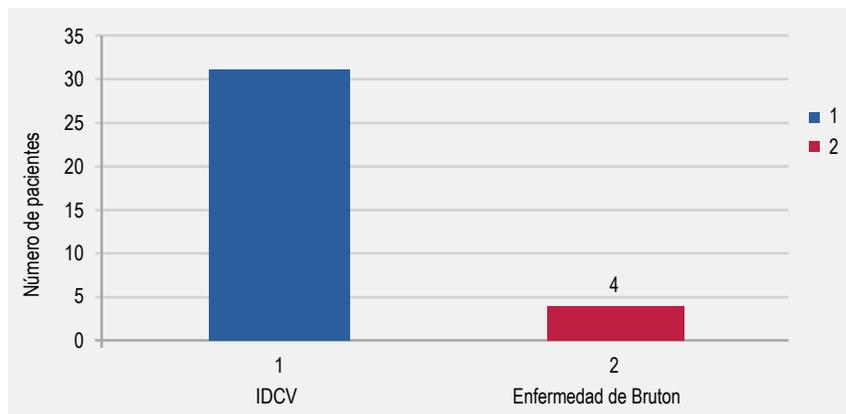


Figura 1. Inmunodeficiencias primarias humorales. IDCV, inmunodeficiencia común variable

Cuadro 1. Características epidemiológicas de pacientes atendidos en una Clínica de Inmunodeficiencias Primarias Humorales

| P | Sexo | Edad | Consan- guinidad | HF | EIS | EAD | TR (años) | IMC | DAL-E/ año | DH/año | Diagnóstico |
|----|------|------|---------------------|----|-----|-----|--------------|------|---------------|--------|-------------|
| 1 | M | 31 | 2 | 2 | 4 | 16 | 12 | 24 | 30 | 0 | Bruton |
| 2 | M | 19 | 2 | 1 | 17 | 18 | 1 | 19.4 | 84 | 0 | Bruton |
| 3 | M | 45 | 2 | 2 | 26 | 41 | 15 | 22 | 68 | 0 | IDCV |
| 4 | F | 19 | 2 | 2 | 5 | 8 | 3 | 19.3 | 202 | 20 | IDCV |
| 5 | M | 20 | 2 | 2 | 15 | 18 | 3 | 18.6 | 34 | 0 | IDCV |
| 6 | F | 30 | 2 | 2 | 25 | 26 | 1 | 26.2 | 80 | 0 | IDCV |
| 7 | M | 39 | 2 | 2 | 25 | 37 | 2 | 24.9 | 150 | 0 | IDCV |
| 8 | M | 24 | 2 | 1 | 5 | 21 | 16 | 23.1 | 217 | 7 | IDCV |
| 9 | F | 36 | 1 | 2 | 20 | 29 | 9 | 22.1 | 690 | 90 | IDCV |
| 10 | F | 57 | 2 | 2 | 48 | 54 | 6 | 18.7 | 300 | 142 | IDCV |
| 11 | M | 36 | 2 | 2 | 29 | 29 | 0 | 24.3 | 0 | 0 | Bruton |
| 12 | F | 21 | 2 | 2 | 0 | 4 | 4 | 18.5 | 272 | 0 | IDCV |
| 13 | M | 19 | 2 | 2 | 5 | 5 | 0 | 17.6 | 500 | 68 | IDCV |
| 14 | F | 58 | 2 | 2 | 33 | 54 | 21 | 20.5 | 3 | 100 | IDCV |
| 15 | M | 68 | 2 | 2 | 39 | 49 | 10 | 26.7 | 18 | 18 | IDCV |
| 16 | M | 19 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 22.2 | 350 | 30 | IDCV |
| 17 | M | 26 | 2 | 2 | 12 | 15 | 3 | 15.1 | 339 | 140 | IDCV |
| 18 | M | 44 | 2 | 2 | 37 | 42 | 5 | 22 | 46 | 0 | IDCV |
| 19 | F | 27 | 2 | 2 | 2 | 17 | 15 | 27.5 | 350 | 180 | IDCV |
| 20 | M | 44 | 2 | 2 | 17 | 35 | 18 | 23.3 | 35 | 0 | IDCV |
| 21 | F | 48 | 2 | 2 | 43 | 43 | 0 | 23.4 | 42 | 0 | IDCV |
| 22 | F | 37 | 2 | 2 | 23 | 36 | 13 | 18.9 | 120 | 25 | IDCV |
| 23 | F | 45 | 2 | 2 | 28 | 38 | 10 | 23.5 | 300 | 60 | IDCV |
| 24 | F | 23 | 2 | 2 | 18 | 20 | 2 | 18.5 | 0 | 0 | IDCV |
| 25 | F | 37 | 2 | 2 | 12 | 32 | 20 | 18.4 | 46 | 0 | IDCV |
| 26 | F | 43 | 2 | 2 | 26 | 34 | 8 | 20.8 | 34 | 0 | IDCV |
| 27 | M | 30 | 2 | 2 | 17 | 25 | 8 | 22.7 | 24 | 0 | IDCV |
| 28 | F | 55 | 2 | 2 | 31 | 46 | 15 | 22.8 | 60 | 0 | IDCV |
| 29 | F | 34 | 2 | 2 | 22 | 29 | 7 | 23.9 | 76 | 0 | IDCV |
| 30 | M | 23 | 2 | 1 | 19 | 22 | 3 | 23.4 | 30 | 0 | Bruton |
| 31 | M | 25 | 2 | 2 | 13 | 19 | 6 | 22.4 | 24 | 0 | IDCV |
| 32 | M | 34 | 2 | 2 | 16 | 20 | 6 | 21.6 | 300 | 100 | IDCV |
| 33 | M | 23 | 2 | 2 | 14 | 16 | 6 | 19.1 | 30 | 50 | IDCV |
| 34 | F | 58 | 2 | 2 | 24 | 32 | 10 | 20.3 | 46 | 100 | IDCV |
| 35 | M | 23 | 2 | 2 | 10 | 14 | 8 | 29.4 | 35 | 0 | IDCV |

M, masculino; F, femenino; HF, historia familiar; EIS, edad al inicio de los síntomas; EAD, edad al diagnóstico; TR, tiempo de retraso en el diagnóstico; IMC, índice de masa corporal; Bruton, síndrome de Bruton; IDCV, inmunodeficiencia común variable

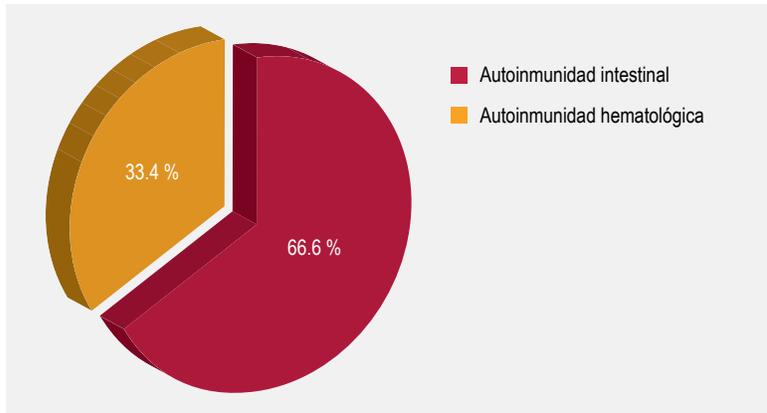


Figura 2. Enfermedades autoinmunes

Se reportaron 4 casos de neoplasia en pacientes portadores de IDCV (11.4%): linfoma no Hodgkin intestinal, leucemia mieloide crónica, cáncer de cabeza de páncreas y cáncer papilar de tiroides.

Se presentaron 8 casos (26%) de enfermedades autoinmunes en los pacientes portadores de IDCV, 6 de autoinmunidad hematológica (5 con PTI y uno con síndrome de Evans). Además, 3 pacientes tenían enfermedad celíaca (8.5%) y dos más de una enfermedad autoinmune de forma concomitante (Figura 2).

Las complicaciones gastrointestinales se presentaron en 17 pacientes (48.5%), la más común de ellas fue el trastorno funcional digestivo en 4 (11.4%) (Figura 3).

Dado que los pacientes eran adultos económicamente activos se implementó una técnica de infusión de la IgIV cuya duración es de 3 a 5 horas, lo que reduce los costos por paciente (Figura 4).

Discusión

De acuerdo con nuestros resultados, la IDP sintomática más común en los pacientes estudiados fue la IDCV, con leve predominio del sexo masculino (54.8% *versus* 45.2%), lo que difiere de los informes en la literatura.

Todos los pacientes iniciaron síntomas en la edad pediátrica, con remisiones y reinicio en la vida adulta. El retraso promedio en el diagnóstico fue de 7.2 años, mayor al registrado en la literatura internacional: 4.5 años.

La presencia de citopenias, proliferación y enteropatía incrementa la mortalidad; los pacientes estudiados mostraron mayor incidencia de neoplasias hematológicas.

Las enfermedades autoinmunes se presentaron en 17.1% de los pacientes, todas en pacientes con IDCV; conforme a los resultados registrados en la

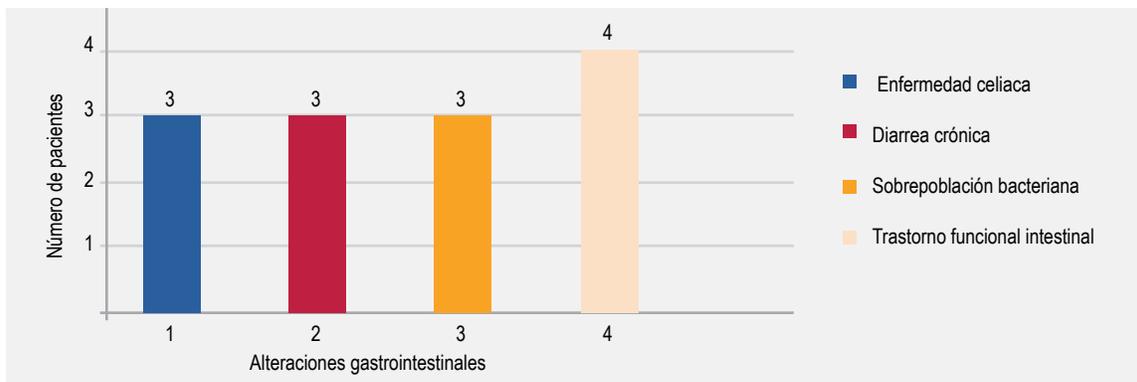


Figura 3. Alteraciones gastrointestinales en pacientes con inmunodeficiencia primaria humoral

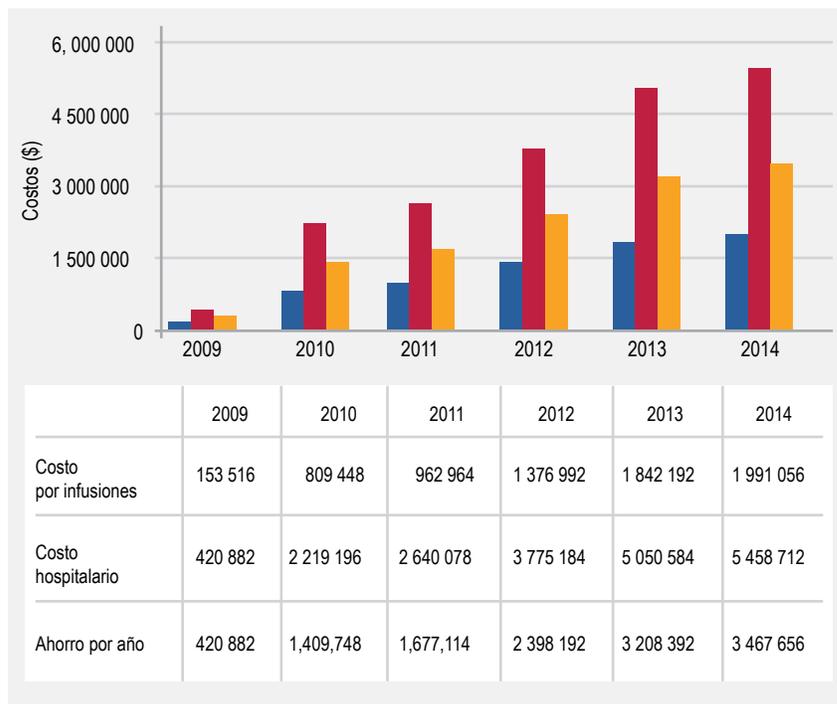


Figura 4. Costos y ahorro con el esquema de administración ambulatoria de inmunoglobulina intravenosa ANCAR por año

literatura, las hematológicas fueron las más comunes, principalmente la púrpura trombocitopénica autoinmune.

Los trastornos gastrointestinales se presentaron con mayor frecuencia (54.8%) que la informada en la literatura especializada; el más prevalente fue el trastorno funcional intestinal, seguido por enfermedad celíaca, sobrepoblación bacteriana y diarrea crónica.

Conclusiones

En el grupo estudiado, la IDCV fue la IDP humoral más común.

Particularmente en los adultos con inmunodeficiencias primarias humorales se requieren más estudios de seguimiento, dado que a diferencia de los niños presentan una evolución con comorbilidades distintas, en quienes el tratamiento sustitutivo con IgIV reduce los procesos infecciosos. Es importante recordar que al incrementarse la supervivencia, las comorbilidades se incrementan y agravan, tanto las autoinmunes como las linfoproliferativas y las gastrointestinales, que en última instancia aumentan la morbimortalidad. Por lo anterior, es necesario incidir en estos aspectos para mejorar el pronóstico de los pacientes.

Referencias

1. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:1186-1205. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.049.
2. McCusker C, Warrington R. Primary Immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011;7 Suppl 1: S11. doi: 10.1186/1710-1492-7-S1-S11.
3. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, Ailal F, Casanova JL, Chatila T, et al. The 2015 IUIS Phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2015;35:727-738.

4. Coria-Ramírez E, Espinosa-Padilla S, Espinosa-Rosales F, Vargas-Camaño ME, Blancas-Galicia L. Panorama epidemiológico de las inmunodeficiencias primarias en México. *Rev Alergia Mex.* 2010;57(5):159-163.
5. Giorgetti O, Paolini M, Oleastro M, Fernández-Romero DS. Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X en adultos. *Evolución clínica. Medicina.* 2016;76:65-70.
6. Agarwal S, Mayer L. Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(9):1050-1063. doi: 10.1016/j.cgh.2013.02.024
7. Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in primary immune deficiency: taking lessons from our patients. *Clin Exp Immunol.* 2011;164(Suppl2):6-11. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04388.x
8. Coraglia A, Galassi N, Fernández-Romero DS, Juri MC, Felippo M, Malbrán A, et al. Common variable Immunodeficiency and circulating TFH. *J Immunol Res.* 2016;2016:4951587. doi: 10.1155/2016/4951587
9. Tam J, Routes M. Common variable immunodeficiency. *Am J Rhinol Allergy.* 2013;27:260-265. doi: 10.2500/ajra.2013.27.3899
10. Ameratunga R, Brewerton M, Slade C, Jordan A, Gillis D, Steele R, et al. Comparison of diagnostic criteria for common variable immunodeficiency disorder. *Front Immunol.* 2014;5:415. doi: 10.3389/fimmu.2014.00415
11. Bonilla F, Barian I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): common variable Immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(1):38-59. doi: 10.1016/j.jaip.2015.07.025
12. Galindo-Pacheco LV, Amaya-Mejía AS, O'Farrill-Romanillos PM, Del Rivero-Hernández LG, Segura-Méndez NH. Calidad de vida en adultos con Inmunodeficiencia común variable y bronquiectasias. *Rev Alergia Mex.* 2013;60:123-128.
13. Uzzan M, Ko HM, Mehandru S, Cunningham-Rundles C. Gastrointestinal disorders associated with common variable immunodeficiency (CVID) and chronic granulomatous disease (CGD). *Curr Gastroenterol Rep.* 2016;18(4):17. doi: 10.1007/s11894-016-0491-3
14. Rodríguez-Negrete EV, Mayoral-Zavala A, Rodríguez-Mireles KA, Díaz de León-Salazar OE, et al. Prevalencia de alteraciones gastrointestinales en adultos con inmunodeficiencia común variable en el Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda. *Rev Alergia Mex.* 2015;62:1-7.
15. Pituch-Noworolska A, Siedlar M, Kowalczyk D, Szaflarska A, Błaut-Szlósarczyk A, Zwonarz K. Thrombocytopenia in common variable immunodeficiency patients: clinical course, management, and effect of immunoglobulins. *Centr Eur J Immunol.* 2015;40(1):83-90. doi: 10.5114/ceji.2015.5083
16. O'Farrill-Romanillos PM, Campos-Romero FH, Mendoza-Reyna LD, Amaya-Mejía AS, Galindo-Pacheco LV, González-Virla B, et al. Enfermedades hematológicas autoinmunes en adultos con inmunodeficiencia común variable. *Rev Alergia Mex.* 2012;59(4):187-191.
17. López-Rocha E, Rodríguez-Mireles K, Segura-Méndez NH, Yamazaki-Nakashimada MA. Prevalencia de cáncer en pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable. *Rev Alergia Mex.* 2015;62:22-27.
18. Jolles S. The variable in common variable immunodeficiency: a disease of complex phenotypes. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1:545-556. doi: 10.1016/j.jaip.2013.09.015
19. Cunningham-Rundles C, Maglione P. Common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(5):1426-1428.
20. Resnick E, Moshier E, Godbold J, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood.* 2012;119(7):1650-1657. doi: 10.1182/blood-2011-09-377945
21. Rodríguez-Mireles KA, Galguera-Sauceda A, Gaspar-López A, López-Rocha EG, Campos-Romero FH, Del Rivero-Hernández LG, et al. Efectos adversos de la aplicación ambulatoria de inmunoglobulina intravenosa en adultos con inmunodeficiencia común variable. *Rev Alergia Mex.* 2014;61:131-140.