



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO**



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL**

**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI**

**INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE: CARACTERÍSTICAS SOCIO-  
DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICO PATOLÓGICAS DE UNA POBLACIÓN EN UN  
HOSPITAL DE TERCER NIVEL.**

Tesis que presenta

Dra. Patricia López Pérez

Para obtener el título

En la Subespecialidad en

**ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA**

**ASESORES:**

Dr. Leonel Gerardo Del Rivero Hernández

Dra. Nora Hilda Segura Méndez

México, DF.

Febrero 2016.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

**INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE: CARACTERÍSTICAS SOCIO-  
DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICO PATOLÓGICAS DE UNA POBLACIÓN EN UN  
HOSPITAL DE TERCER NIVEL.**

**Tesista:**

Dra. Patricia López Pérez

Email: [pati333@hotmail.com](mailto:pati333@hotmail.com)

**Investigador principal.**

Dr. Leonel Gerardo Del Rivero Hernández

Profesor Adjunto Curso de Alergia e Inmunología Clínica

Email: [leonelgerardodel@yahoo.com.mx](mailto:leonelgerardodel@yahoo.com.mx)

México, DF.

Febrero 2016.

# DICTAMEN DE AUTORIZACIÓN.



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Ochole Par".

## Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,  
D.F. SUR

FECHA 18/12/2014

**DR. LEONEL GERARDO DEL RIVERO HERNANDEZ**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE; CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICO PATOLÓGICAS DE UNA POBLACIÓN EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **AUTORIZADO**, con el número de registro institucional:

Num. de Registro
R-2014-3601-324

ATENTAMENTE

**DR.(A) CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

**IMSS**

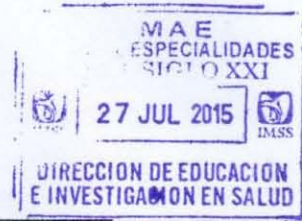
SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



HOJA RECOLECTORA DE FIRMAS



DRA. DIANA G. MÉNEZ DÍAZ  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DRA. NORA HILDA SEGURA MENDEZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA CMN SXXI.

DR. LEONEL GERARDO DEL RIVERO HERNÁNDEZ  
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA  
PROFESOR ADJUNTO  
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA CMN SXXI

## AGRADECIMIENTOS

*"El secreto de la felicidad no es hacer siempre lo que se quiere sino querer siempre lo que se hace."  
Tolstoi*

A mis padres y hermanos por ser el motor de mi vida, gracias por todo su apoyo en este camino.

A mis profesores, les agradezco todas sus enseñanzas.

## ÍNDICE

	Pág.
Resumen	7
Introducción	10
Objetivo	16
Materiales y métodos	17
Descripción del estudio	17
Aspectos éticos	18
Resultados	20
Discusión	26
Conclusiones	30
Bibliografía	31
Anexos	34

## RESUMEN

**AUTORES:** Dr. Leonel Gerardo del Rivero Hernández, Dra. Nora Hilda Segura Méndez, Dra. Patricia López Pérez.

**INTRODUCCIÓN:** La Inmunodeficiencias Común Variable (IDCV) es la inmunodeficiencia primaria más común, se caracteriza por concentraciones de Inmunoglobulinas disminuidas de al menos 2 desviaciones estándar de los valores normales, ausencia de isohemaglutininas y falta de producción de anticuerpos posterior a la vacunación y que se hayan excluido otras causas de hipogammaglobulinemia; clínicamente presentan infecciones recurrentes, mayor riesgo de enfermedades autoinmunes y neoplasias.

**OBJETIVOS:** Conocer las características socio-demográficas y clínico-patológicas de una población con Inmunodeficiencia Común Variable en un hospital de 3er nivel.

**TIPO DE ESTUDIO:** Estudio observacional, transversal y descriptivo.

**DESARROLLO:** El estudio se desarrollo de Agosto de 2014 a Agosto de 2015, se incluyeron a todos los pacientes pertenecientes a la clínica de Inmunodeficiencias Todos los pacientes pertenecen a la clínica de Inmunodeficiencias del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social con diagnóstico de IDCV, se les realizó historia clínica detallada, determinación de estudios de laboratorio, se les solicitó valoración por los servicios de Endocrinología, Gastroenterología, Gastrocirugía, Hematología, Nefrología, Neumología y Reumatología como pesquisa de enfermedades asociadas. Una vez obtenida toda la información se realizó una base de datos en la cual se captaron las características sociales, demográficas, clínicas y patológicas de todos los pacientes pertenecientes a la clínica de Inmunodeficiencias.



**RESULTADOS:** Se estudiaron un total de 28 pacientes, 60% del género femenino y 40% masculino, la edad actual media es de 37.4 años (DE  $\pm$ 13.5 años, edad mínima 17 años, máxima 67 años), la edad al inicio de los síntomas es de 15 años (DE  $\pm$ 2.1 años), la edad al diagnóstico en promedio fue de 31.3 años (DE  $\pm$ 15 años) y la edad al inicio del tratamiento sustitutivo con Inmunoglobulina humana fue de 31.9 años (DE  $\pm$ 14.9 años). Con respecto al nivel educativo se los pacientes en un 42% tienen licenciatura y 15 (53%) pertenecen a población económicamente activa.

Dentro de los antecedentes heredofamiliares solo 2 pacientes (7%) presentan antecedente heredofamiliar de familiares con IDP. Los pacientes tienen en promedio 6.18 años (DE  $\pm$ 5.27 años) con tratamiento sustitutivo con Inmunoglobulina humana. En relación a las comorbilidades asociadas encontramos que se presentan en el siguiente orden de frecuencia: respiratorias 20%, gastrointestinales 18%, renales 10%, hematológicas 8%, autoinmunes 8%, endocrinológicas 4% y neoplasias 2%.

**CONCLUSIONES:** La Inmunodeficiencia Común Variable es la inmunodeficiencia primaria más sintomática en adultos, afectando a pacientes de la 4ta década de la vida, económicamente activos, por lo cual es importante el manejo integral del paciente para limitar comorbilidades y mejorar sus condiciones generales.

<b>1.-DATOS DEL ALUMNO</b>	<b>1.-DATOS DEL ALUMNO</b>
<b>AUTOR</b>	
Apellido Paterno:	López
Apellido Materno:	Pérez
Nombre:	Patricia
Teléfono:	045-22-23-76-82-60
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o Escuela:	Facultad de Medicina
Carrera:	Alergia e Inmunología Clínica
Número de cuenta:	514218461
<b>2.-DATOS DEL ASESOR</b>	<b>2.-DATOS DEL ASESOR</b>
Apellido Paterno:	Del Rivero
Apellido Materno:	Hernández
Nombre(s):	Leonel Gerardo
<b>3.-DATOS DE LA TESIS</b>	<b>3.-DATOS DE LA TESIS</b>
Título:	Inmunodeficiencia común variable.
Subtítulo:	Características socio-demográficas y clínico patológicas de una población en un hospital de tercer nivel.
Número de Páginas:	36
Año:	2015
Número de Registro:	R-2014-3601-224

## INTRODUCCIÓN.

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo de enfermedades congénitas causadas por alteraciones cuantitativas y/o cualitativas de distintos mecanismos implicados en la respuesta inmunitaria. En la actualidad se describen más de 263 IDP, en las cuales el defecto molecular se conoce en aproximadamente 120. La clasificación actual realizada en el 2014 por el Comité de Expertos en Inmunología de la Unión Internacional de Inmunodeficiencias Primarias, agrupa a las IDP en 9 categorías, la Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV) se clasifica dentro del grupo 2, en Inmunodeficiencia por Déficit predominantemente de anticuerpos.<sup>1,2,15.</sup>

La IDCV es la inmunodeficiencia primaria más frecuente, con una incidencia de 1:10,000-1:50,000 pacientes, caracterizada por infecciones de repetición del tracto respiratorio superior e inferior, hipogammaglobulinemia y defectos en la respuesta de anticuerpos específicos contra antígenos. Estos pacientes también suelen presentar anomalías en la función de las células T, células dendríticas, monocitos y receptores tipo Toll 9 (TLR-9), los cuales constituyen una familia de proteínas que forman parte del sistema inmunitario innato, estos reconocen patrones moleculares expresados por un amplio espectro de agentes infecciosos y estimulan respuestas inflamatorias, el TLR-9 es expresado en monocitos/macrófagos, células dendríticas plasmocitoides y linfocitos B.<sup>3,4,5</sup>

En el 10% de los pacientes existen antecedentes familiares de inmunodeficiencias. 90% de los pacientes carecen de diagnóstico molecular definitivo, sin embargo se han propuesto como posibles loci genéticos en el brazo largo del cromosoma 4, cromosoma 6 y brazo largo del cromosoma 16. Algunos pacientes presentan defectos genéticos moleculares distintivos como ICOS, TACI, CD19, BAFF-R,

CD81, CD20 Y CD21, los cuales están relacionados con la adecuada señalización y supervivencia de las células B.<sup>4</sup>

Los síntomas en general inician antes de la pubertad y el diagnóstico definitivo con frecuencia se realiza hasta la edad adulta, el retraso en el diagnóstico es común con encontrándose con un promedio de 6-8 años. En la presentación clínica típica, las infecciones respiratorias y gastrointestinales bacterianas se encuentran en un 90% de los pacientes, sin embargo se pueden presentar otro tipo de manifestaciones como enfermedades granulomatosas, autoinmunes, linfoproliferativas y neoplasias.<sup>4,5</sup>

En diversos estudios los principales procesos infecciosos en orden de frecuencia son: infecciones del tracto respiratorio (91-98%), neumonías (40-76.6%), infecciones por Herpes Zoster (3.6-11%), meningitis (1-7.9%), infecciones por *Salmonella ssp* (1.2-7.5%), hepatitis viral (1-6.4%), candidiasis (1-2.5%)<sup>4,5</sup>

Un tercio de los pacientes desarrollan bronquiectasias como complicación de las infecciones de vías respiratorias bajas de repetición, los microorganismos implicados son: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* y *Moraxella catharralis*.<sup>5</sup>

Dentro de las alteraciones gastrointestinales la diarrea crónica se presenta en 40% de los pacientes y en 50% de estos los principales microorganismos aislados son *Giardia lamblia*, *Salmonella* y *Campylobacter jejuni*. La diarrea crónica se ha asociado con Enfermedad Inflamatoria Crónica Intestinal y la Hiperplasia Nodular Linfoide Intestinal. Otras alteraciones observadas hepático incluyen: nodular regenerativa hepática, hepatitis seronegativa y hepatitis autoinmune.<sup>5,6</sup>

Las enfermedades granulomatosas se han reportado en 10-20% de los pacientes, y de estas la principal manifestación es la enfermedad intersticial pulmonar granulomatosa, confundida frecuentemente con sarcoidosis. Otros órganos que también pueden ser afectados son hígado, piel, medula ósea, tracto gastrointestinal, cerebro y riñón.<sup>5</sup>

Dentro de las anormalidades hematológicas autoinmunes, las citopenias son las manifestaciones más comúnmente identificadas. 30% de los pacientes con IDCV se presentan inicialmente con una enfermedad autoinmune. Los estudios de cohorte realizados en Estados Unidos de Norteamérica y Francia reportan a la Purpura Trombocitopénica Autoinmune en un 13%, Anemia Hemolítica Autoinmune en 7%, neutropenia en 3.5%, Artritis reumatoide en 3.6%, vitíligo en 3.9%, tiroiditis autoinmune y Diabetes Mellitus tipo I en 3.5% y Lupus Eritematoso Sistémico en menos del 1%.<sup>7,8</sup>

La primera manifestación es esplenomegalia y linfadenopatías difusas (40-50%). Hasta en un 10% de los casos, se asocia con linfoma, de los cuales la estirpe más frecuente es el Linfoma no Hodgkin de células B. Dentro de las neoplasias identificadas el carcinoma gástrico es el más común, y a su vez vinculado con infecciones por el Virus de Epstein Barr, Citomegalovirus y *Helicobacter pilory*. El riesgo para el desarrollo de neoplasias en este grupo de pacientes, se ha reportado de hasta 30 veces más en relación a la población en general, sin conocerse del todo las bases genéticas involucradas.<sup>5,9, 10</sup>

Es de interés el estudio de la interacción entre el sistema inmune y el endocrinológico en estos pacientes, el mecanismo de defecto molecular en pacientes con IDCV puede llegar a contribuir a los defectos endocrinológicos y

autoinmunes sin estar completamente esclarecido. El trabajo reportado por Nozaki et al en una población de 923 pacientes con IDP (2-50 años), identificó a 49 de estos con enfermedad endocrinológica siendo el hipoparatiroidismo el más frecuente observado predominando en menores de 20 años.<sup>11</sup>

El diagnóstico de esta enfermedad es por exclusión de otras causas de hipogammaglobulinemia, y suele retrasarse hasta 9 años después del inicio de los síntomas. Dentro del protocolo diagnóstico la determinación cuantitativa de inmunoglobulinas es básica, siendo la disminución de la clase IgG la característica predominante, debiendo encontrarse 2 desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad, la IgA se encuentra marcadamente reducida o indetectable y en 80% y la IgM se encuentra dentro de valores normales o baja.<sup>5</sup>

En 1999 se propusieron los criterios diagnósticos por la Sociedad Europea y Americana de Inmunodeficiencias que a la fecha permanece vigentes y son:

1. Masculino o femenino que presente disminución de al menos 2 desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad de los niveles de IgG y al menos uno de los isotipos IgA o IgM.
2. Inicio de la inmunodeficiencia en mayores de 2 años de edad.
3. Ausencia de isohemaglutininas y/o pobre respuesta a vacunas.
4. Exclusión de otras causas de hipogammaglobulinemia.<sup>4,5</sup>

Otros exámenes básicos de laboratorio que se deben realizar en estos pacientes son conteo diferencial de leucocitos, pruebas de funcionamiento renal y hepático, proteína C reactiva, determinación de anticuerpos específicos para tétanos, difteria, hepatitis A, B y contra la capsula de polisacáridos del neumococo. Así mismo es

importante para corroboración diagnóstica la citometría de flujo para el análisis de la subpoblaciones de linfocitos, incluyendo linfocitos T, linfocitos B, Natural Killer.<sup>5</sup>

En el año 2002 se propuso clasificar a los pacientes con IDCV en base a los fenotipos de los linfocitos B. Freiburg dividió a los pacientes en 3 grupos basados en la expresión de IgM, IgD, CD27 y CD21.

- Grupo I: se caracteriza por la reducción severa de linfocitos B de memoria (IgM-, IgD-, CD27+ menos de 0.4% de los linfocitos). Este grupo a su vez se subdivide en:

- o Ia: estos pacientes presentan un nivel incrementado de células B con baja expresión de CD21.

- o Ib: los pacientes presentan un número normal o mínimamente disminuido de células CD21

- Grupo II: los pacientes muestran un número casi normal de células B de memoria, lo cual sugiere un defecto en el centro post germinal.<sup>12</sup>

El tratamiento de la IDCV se divide en 3 rubros:

1) Sustitución de inmunoglobulinas.

2) Antibioticoterapia.

3) Manejo de las complicaciones.

El manejo sustitutivo de inmunoglobulina (intravenosa o subcutánea), es la terapia principal con la cual se logra una disminución de la morbilidad y mortalidad. La dosis para la vía intravenosa se establece de 400-600mg/kg para aplicar de 3-4 semanas, la dosis para la vía subcutánea varía de 100-150mg/kg para aplicación semanal. El control de las infecciones, punto vital en estos pacientes se logra manteniendo niveles de IgG por encima de 7gr/L.<sup>13</sup>

Hasta hace 30 años la expectativa de vida para este grupo de pacientes era desfavorable, sin embargo con el manejo sustitutivo de inmunoglobulina ha mejorado sin contar con cifras exactas. Aun así el riesgo de muerte es hasta en 11 veces mayor con respecto a la población en general.<sup>13,14</sup>

En México no se cuenta con un reporte que incluya características sociales, demográficas, clínicas y patológicas en pacientes con Inmunodeficiencia Común Variable, por lo cual se planteo la pregunta de investigación: ¿Cuáles son las características socio-demográficas y clínico-patológicas de una población con Inmunodeficiencia Común Variable en un hospital de tercer nivel?



## **OBJETIVOS.**

1. Conocer las características socio-demográficas y clínico-patológicas de una población con Inmunodeficiencia Común Variable en un hospital de 3er nivel
2. Identificar las características sociales de una población con Inmunodeficiencia Común Variable en un hospital de 3er nivel
3. Identificar las principales patologías a nivel respiratorio en pacientes con Inmunodeficiencia Común Variable en un hospital de 3er nivel.
4. Identificar las principales patologías a nivel endocrinológico en pacientes con Inmunodeficiencia Común Variable en un hospital de 3er nivel.
5. Identificar las principales patologías autoinmunes pacientes con Inmunodeficiencia Común Variable en un hospital de 3er nivel.
6. Identificar las principales alteraciones hematológicas en pacientes con Inmunodeficiencia Común Variable en un hospital de 3er nivel.
7. Identificar las principales patologías a nivel gastrointestinal en pacientes con Inmunodeficiencia Común Variable en un hospital de 3er nivel.

## **MATERIAL Y METODOS.**

**Lugar donde se realizó el estudio:** Clínica de Inmunodeficiencias del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

**Diseño del estudio:** Estudio observacional, transversal y descriptivo.

**Universo de trabajo:** Pacientes pertenecientes a la Clínica de Inmunodeficiencias del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica.

### **Criterios de selección:**

#### Criterios de inclusión:

Todos los pacientes con diagnóstico de IDCV en base a los criterios diagnósticos de la Sociedad Europea y Americana de Inmunodeficiencias.

#### Criterios de exclusión:

No se contemplaron.

**Tamaño de la muestra:** Por conveniencia.

## **DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.**

El estudio se desarrollo de Agosto de 2014 a Agosto de 2015, se incluyeron a todos los pacientes pertenecientes a la clínica de Inmunodeficiencias Todos los pacientes pertenecen a la clínica de Inmunodeficiencias del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social con diagnóstico de IDCV, se les realizó historia clínica detallada, determinación de estudios de laboratorio, se les solicitó valoración por los servicios de Endocrinología, Gastroenterología, Gastrocirugía, Hematología, Nefrología,

Neumología y Reumatología como pesquisa de enfermedades asociadas. Una vez obtenida toda la información se realizó una base de datos en la cual se captaron las características sociales, demográficas, clínicas y patológicas de todos los pacientes pertenecientes a la clínica de Inmunodeficiencias.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

El estudio siguió los lineamientos Internacionales para Investigación Biomédica en Seres Humanos (CIOS-WHO-1993), los principios éticos para las Investigaciones medicas en seres humanos de la Asociación Médica Mundial (declaración de Helsinki) y los lineamientos locales del comité de ética del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Así mismo se siguieron los lineamientos de la Ley General de Salud, que contempla este tipo de estudios dentro del Artículo 17 fracción II como investigación de riesgo mínimo “Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen

estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml en dos meses....”

La tesis fue aprobada por el Comité Local de Investigación asignándosele el número de registro R-2014-3601-224.

## RESULTADOS.

Se estudiaron un total de 28 pacientes, 17 (60%) del género femenino y 11 (40%) del género masculino, la edad actual media es de 37.4 años (DE  $\pm$ 13.5 años, edad mínima 17 años, máxima 67 años). La edad al inicio de los síntomas presenta un promedio de 15 años (DE  $\pm$ 2.1 años), la edad al diagnóstico en promedio fue de 31.3 años (DE  $\pm$ 15años) y la edad al inicio del tratamiento sustitutivo con Inmunoglobulina humana fue de 31.9 años (DE  $\pm$ 14.9 años), la edad promedio de retraso del diagnóstico fue de 16.3 años. 15 pacientes (54%) fueron diagnosticados y tratados en otras instituciones previo a su ingreso a nuestro servicio.

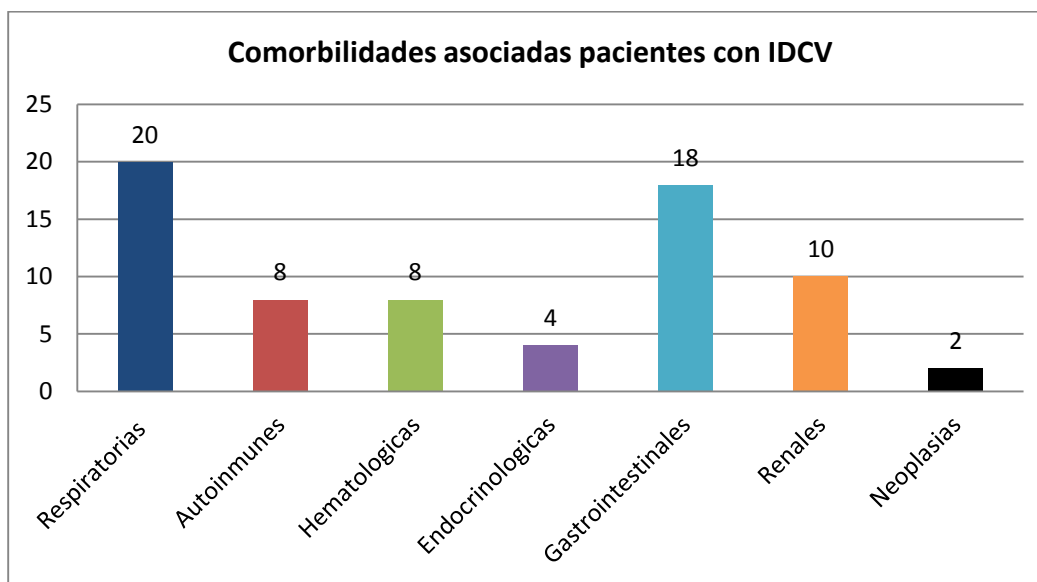
A cerca del nivel educativo se encuentran los siguientes datos:, licenciatura 12 (42%), preparatoria 7 (25%), secundaria 4 (13%), posgrado 2 (8%), maestría 2 (8%) y primaria 1 paciente (4%). De estos pacientes 15 (53%) pertenecen a población económicamente activa.

En lo que respecta a los antecedentes heredofamiliares, en el 100% de los pacientes no se cuenta con antecedente de consanguinidad, 2 pacientes (7%) tienen antecedente de familiares de 1er y 2do grado con IDP, así mismo 7% presentan antecedente de muertes neonatales sin causa no aparente.

En los antecedentes personales patológicos encontramos tabaquismo positivo en 14% de los pacientes, dislipidemias en 25% de los mismos, solo una paciente presenta Diabetes Mellitus.

Los pacientes tienen en promedio 6.18 años (DE  $\pm$ 5.27 años) con tratamiento sustitutivo con Inmunoglobulina humana Intravenosa con aplicación cada 21 días.

En relación a las comorbilidades asociadas encontramos que se presentan en el siguiente orden de frecuencia: respiratorias, gastrointestinales, renales, hematológicas, autoinmunes, endocrinológicas y neoplasias. (Gráfica 1):



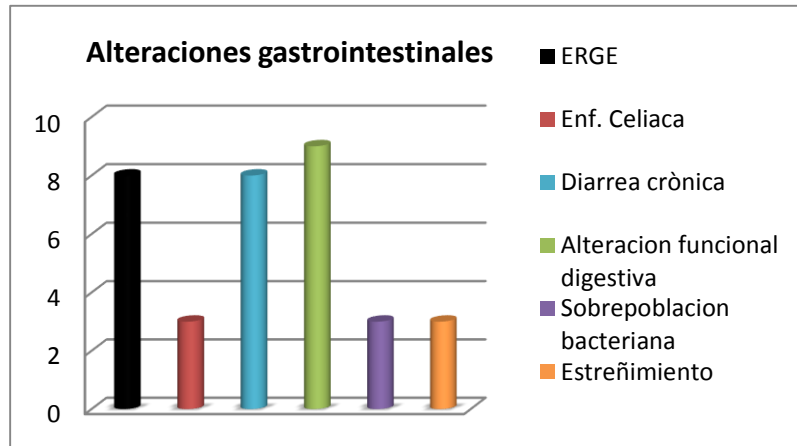
- a) En lo que respecta a las alteraciones respiratorias: 42% de los pacientes cuentan con antecedente de tos crónica, 64% antecedente de cuadros de neumonías, presentando en promedio 2.8 cuadros al año; 46% han presentado Otitis Media Aguda siendo un promedio de 6 cuadros al año; 60% han padecido sinusitis, con un promedio de 3.7 cuadros por año.

El 71% de los pacientes presentan evidencia de bronquiectasias mediante estudios de imagen (Tomografía Axial Compuarizada de Alta Resolución). El tipo predominante de Bronquiectasias es mixta en 32%, cilíndrica en 25%, quística en 10% y varicosa en 3%. Dentro de la severidad la mayoría de los pacientes se clasifican como bronquiectasias moderadas en 35%, severas en 21% y leve en 15%.

- b) Renal: 10 pacientes cuentan con antecedente de Infección de vías Urinarias, presentando un promedio de 4.1 cuadros por año. Mediante la formula de Cockroft

y Gault se identificaron a 10 pacientes con alteración de la función renal (35%): 8 pacientes (28.5%) con disminución leve de la función renal y 2 (7%) disminución leve a moderada. En el resto de los pacientes (65%) no encontramos diferencia entre los niveles de creatinina previo y posterior al tratamiento de sustitución con inmunoglobulina humana (promedio Creatinina previa  $0.67 \pm 0.19$  mg/dl versus creatinina al momento  $0.73 \pm 0.18$  mg/dl). Reportándose hasta el momento depuración de creatinina en orina de 24hrs en promedio de  $83.86 \pm 15.6$  mg/dl

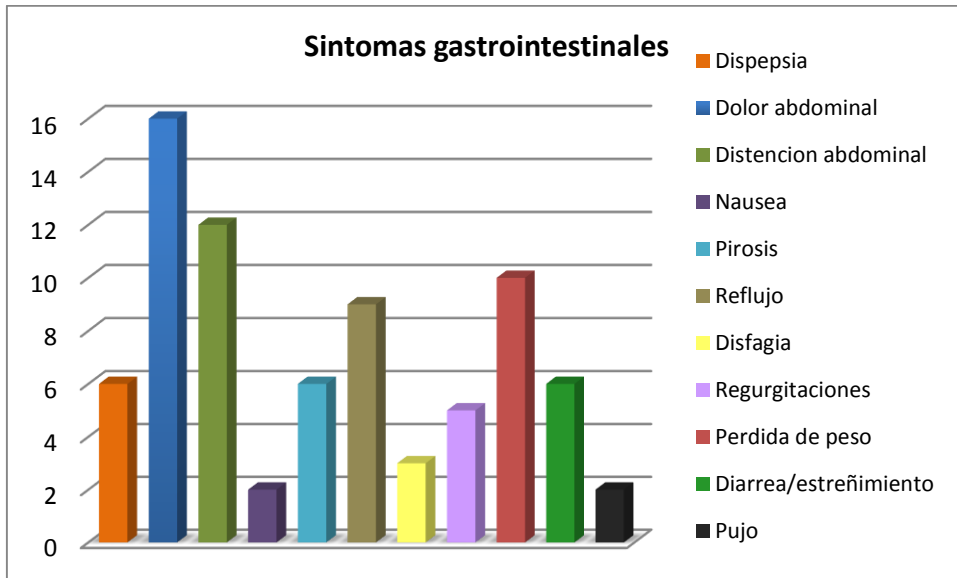
- c) Enfermedades Autoinmunes: se encuentra en 8 pacientes (30%), dentro de las cuales las más frecuentes son hematológicas en 18%, gastrointestinales 7% y dermatológica en 4%.
- d) Oncológicas: se encontraron solo en 2 pacientes (7%) y correspondieron a Leucemia Mieloide Crónica y Carcinoma Papilar de Tiroides.
- e) Hematológica: las alteraciones hematológicas más frecuentes en nuestra población fueron Purpura trombocitopénica autoinmune y bicitopenias en 15% de los pacientes respectivamente.
- f) Endocrinológicas: se encuentran alteraciones endocrinológicas en 5% de los pacientes, de las cuales los principales diagnósticos fueron hipotiroidismo subclínico en 11% e hipotiroidismo sintomático en 3.5%.
- g) Gastrointestinales: encontramos alteración a nivel gastrointestinal en 18 de nuestros pacientes (64%): enfermedad por reflujo gastroesofágico en 8 (22%), enfermedad celíaca en 3 (16%), diarrea crónica 8 (28.5%), alteración digestiva funcional en 9 (32%), sobrepoblación bacteriana en 3 (16%), estreñimiento en 3 (16%) y CUCI en 1 (3%).



Dentro de los síntomas más frecuentes fueron: dolor abdominal crónico 57%, distensión abdominal 43%, pérdida de peso 35%, reflujo 32%, diarrea alternada con estreñimiento 21.5%, dispepsia en 21%, pirosis 21%, regurgitaciones 18%, disfagia 11%, náusea 7% y pujo 7%.

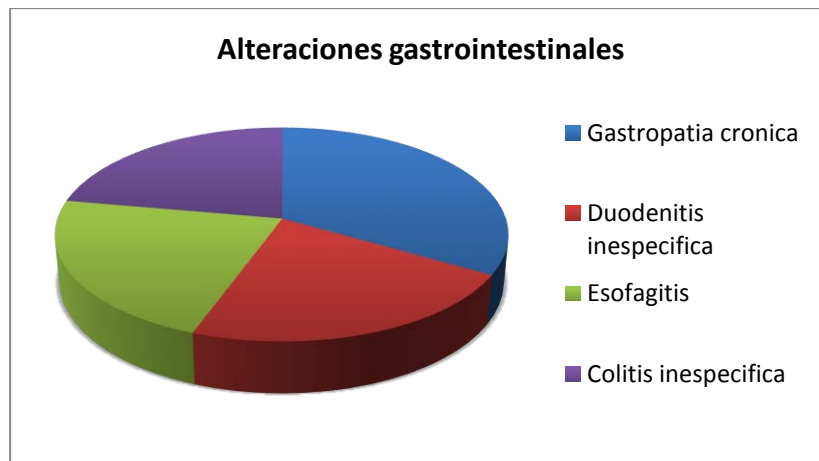
Dentro de los estudios de imagen se encontró alteración del USG abdominal en 11 de ellos (40%) y los principales hallazgos fueron esplenomegalia; en la evaluación del tránsito intestinal se encontró alteración en 12 pacientes y los principales hallazgos son dilatación de asas intestinales y engrosamiento de pliegues intestinales.



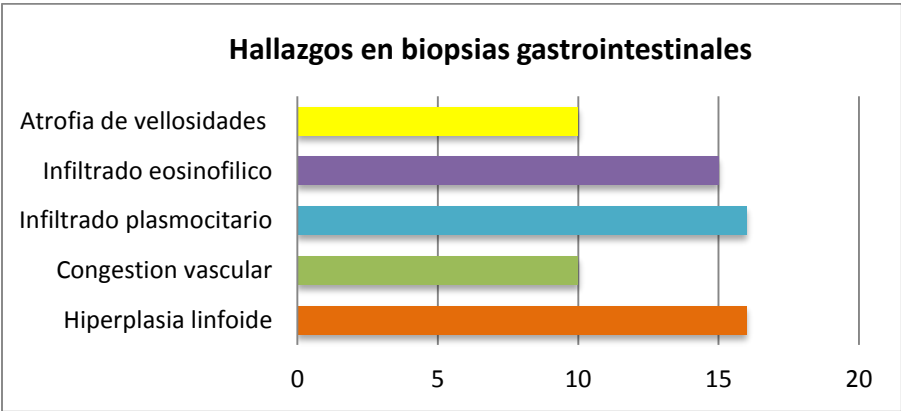


A 18 de los pacientes por sus características clínicas y síntomas se les realizó panendoscopia reportándose en orden de frecuencia los siguientes resultados.

- Endoscopia superior y colonoscopia reportaron: gastropatía crónica 33%, duodenitis inespecífica 25%, esofagitis 25%, colitis inespecífica 25%.



Los reportes de biopsias gastrointestinales de estos 19 pacientes mostraron: hiperplasia linfoide e infiltrado linfocitario en 91% de los pacientes, infiltrado plasmocitario en 91%, infiltrado eosinofílico en 82% congestión vascular en 55% y atrofia de vellosidades en 55% de los pacientes.



## DISCUSIÓN.

Yong et al. describen que esta enfermedad presenta dos picos de edad, el primero de los 0-10 años y el segundo entre los 20-30 años, así como un tiempo aproximado entre el inicio de los síntomas al diagnóstico de 4-9 años. Así mismo ellos encuentran que en su población 10% de los pacientes cuentan con antecedente familiar de Inmunodeficiencia primaria.<sup>16</sup> En el estudio de Blancas et al. se describen igual 2 picos de incidencia entre los 2-5 años y entre los 16- 20 años, sin encontrar un predominio de sexo, la edad de inicio de los síntomas se describe entre los 7 meses a los 15 años, el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento oscilo entre 2-112 meses con una media de 45 meses, reportándose un retraso del diagnóstico de entre 5-6 años en Estados Unidos y en Europa de 4 años.<sup>17</sup> En el grupo de Lope Da Silva se encuentra un discreto predominio en el sexo masculino del 55%.<sup>7</sup> En nuestra población la edad promedio de nuestros pacientes se encuentra en  $37.4 \pm 13.5$  años (edad mínima 17 años, máxima 67 años), observándose un predominio en el género femenino (60%), con respecto a la edad al inicio de los síntomas en nuestra población el promedio se encuentra en los  $15 \pm 2.1$  años, muy acorde a los descrito por Blancas et al. Sin embargo en nuestra población se encuentra un retraso del diagnóstico con respecto al inicio de síntomas de 16 años, un retraso importante con respecto a lo reportado en Estados Unidos y Europa. Dentro de Dentro de los antecedentes heredofamiliares, ninguno de nuestros pacientes presento antecedente de consanguinidad, y muy en relacion a los descrito por Yong et al. encontramos 7% de pacientes con antecedente heredofamiliar de familiares de 1er y 2do grado con IDP.<sup>16</sup>

Con respecto a características sociales no encuentra informacion descrita para comparar nuestros resultados, sin embargo en nuestros pacientes se encontro que la más del 50% de estos presentan educación media superior y pertenecen a población económicamente activa.

En estos pacientes se describe en la literatura que las principales manifestaciones clínicas son las infecciones recurrentes y de estas las infecciones de vías respiratorias altas (94,1%), vías respiratorias bajas (70,6%), gastrointestinales (64,7%) y cutáneas (41.2%), principalmente celulitis e impétigo.<sup>1</sup> Con respecto a las manifestaciones respiratorias en el estudio de Quinti et al. se reportan una prevalencia global de 34% de pacientes con Enfermedad pulmonar crónica al momento del diagnóstico, es de llamar la atención que en población adulta se reporta de 50% y en población pediátrica del 30-40%, siendo el principal hallazgo las bronquiectasias, sin embargo no describe las características de las mismas.<sup>13</sup> Martin et al. describen que en su población las infecciones de vías respiratorias altas son las más frecuentes en 94.1% y las de vías respiratorias bajas en 70.6%, reportando bronquiectasias en 29.4% sin comentar las principales características de las mismas.<sup>1</sup> En el caso de nuestra población, una de las principales características es la frecuencia de bronquiectasias, ya que estas se encuentran en más de la mitad de nuestros pacientes (71%), y de estos 29% son asintomáticos. El tipo predominante de bronquiectasias son las mixtas, posteriormente las cilíndricas, quística y varicosas, y de estas la mayoría se clasifican como moderadas en 35%.

Quintín et al. describen en su estudio la presencia de enfermedades autoinmunes en 17.4% de su población previo al diagnóstico de IDCV, durante su seguimiento un total de 25.9% llegó a desarrollar alguna enfermedad autoinmune. Y de estas enfermedades las que se reportan por este autor en orden de frecuencia son: trombocitopenia autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, tiroiditis, enfermedad celíaca, alopecia, vitíligo y Lupus eritematoso sistémico.<sup>13</sup> Blancas et al. describen una asociación con enfermedad autoinmune en IDCV de 15-31% y siendo las manifestaciones más frecuentes al igual que el grupo de Quintín la púrpura trombocitopénica y la anemia hemolítica autoinmune. Otras alteraciones autoinmunes informadas con menor frecuencia son la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, hígado e

hipoparatiroidismo, anemia perniciosa, anemia aplásica, alopecia areata, psoriasis, hepatitis autoinmune, vitiligo, cirrosis biliar primaria, enfermedad celíaca, diabetes mellitus insulino-dependiente y presencia de anticuerpos anti-IgA circulantes.<sup>17</sup> En nuestra población 30% de los pacientes presentaron manifestaciones autoinmunes, correspondiendo a lo descrito en la literatura, siendo las principales las hematológicas (trombocitopenia autoinmune), las gastrointestinales (enfermedad celíaca) y las dermatológica (vitiligo).

Blancas et al. reporta que los pacientes con IDCV tienen mayor riesgo de desarrollar neoplasias hematológicas y sólidas, siendo las más frecuentes el linfoma de Hodgkin y el cáncer de gástrico con 30 a 50 veces mayor riesgo en comparación con la población general, y que estas pueden estar relación con la infección por virus Epstein Barr, defectos en la regulación inmune o inestabilidad genética.<sup>17</sup> Quintin et al. describen una prevalencia de 2% de padecimientos oncológicos en su población, siendo las principales linfoma no Hodgkin, cáncer gástrico, mieloma múltiple, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de mama y sarcoma de Ewing.<sup>13</sup> En nuestra población los dos padecimientos que se han encontrado han sido la Leucemia Mieloide Crónica y el Carcinoma Papilar de Tiroides.

Dentro del grupo de manifestaciones gastrointestinales Blancas et al. reportan que estas se encuentran presentes en 50% de los casos con IDVC, siendo las manifestaciones más frecuentes son diarrea crónica y malabsorción intestinal. Otros síndromes descritos han sido enfermedad inflamatoria intestinal, esprúe celíaco, linfangiectasia intestinal, enfermedad de Hirschsprung, hepatitis crónica, hepatitis aguda, quiste hepático y obstrucción de vías biliares.<sup>17</sup> En el caso de nuestra población se encontró alteración en 64% de los pacientes siendo en orden de frecuencia los siguientes síntomas: diarrea crónica, dolor abdominal crónico, distención abdominal, perdida de peso, reflujo gastroesofágico, disfagia dispepsia, estreñimiento.

En el estudio de Blancas et al. se reporta que las principales alteraciones encontradas en biopsias intestinales fueron atrofia de vellosidades junto con infiltración linfocitaria de la lámina propia (hiperplasia nodular linfoide).<sup>17</sup> En nuestros pacientes los principales hallazgos coinciden con lo reportado en otros estudios siendo el principal hallazgo hiperplasia linfoide e infiltrado linfocitario, congestión vascular, infiltrado plasmocitario, infiltrado eosinofílico y atrofia de vellosidades.

## CONCLUSIONES.

- a) Las principales comorbilidades que se encuentran en nuestra población son las respiratorias, gastrointestinales, renales, hematológicas, autoinmunes, endocrinológicos y neoplásicos.
- h) La principal comorbilidad en nuestros pacientes afecta el tracto Gastrointestinal presentando principalmente antecedente de cuadros de neumonías, Otitis Media Aguda y sinusitis. Es de recalcar que más del 70% de los pacientes presentan bronquiectasias, siendo el tipo predominante las mixtas. Dentro de la severidad la mayoría de los pacientes se clasifican como bronquiectasias moderadas.
- i) La Inmunodeficiencia Común Variable es la inmunodeficiencia primaria más sintomática en adultos, afectando a pacientes de la 4ta década de la vida, económicamente activos, es importante el conocimiento de esta patología y formas de presentación debido a que el retraso en el diagnóstico y tratamiento conlleva a mayor severidad de las comorbilidades e incremento en la mortalidad. El conocer estas características en nuestra población nos permitirá dar un manejo integral del paciente para limitar comorbilidades y mejorar sus condiciones generales.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Martín A., Soler P., Español T., Caragol J., Díaz de Heredia C., Figueras C. Espectro de Inmunodeficiencias primarias en un hospital de tercer nivel en un periodo de 10 años. *An Pediatr* 2011; 74 (2): 74-83.
2. Rajiva N., Gunawardena S., Rathnayake D., Devika G. Spectrum of primary immunodeficiency disorders in Sri Lanka. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 2013, 9, 1:9.
3. Ardeniz O., Gasoglu O., Gunsar F., Unset M., Bayraktaroglu S., Mete N, et al. Clinical and Immunological Analysis of 23 Adult Patients With Common Variable Immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20 (3): 222-236.
4. Salzer U., Warnatz K., Hartmut H. Common variable immunodeficiency- an update. *Arthritis Researchs and Therapy* 2012, 14:223: 1-11.
5. Maarschalk I., Hoepelman A., Van Montfrans J., Ellerbrock P. The Spectrum of Disease Manifestation in Patients with Common Variable Immunodeficiency Disorders and Partial Antibody Deficiency in a University Hospital. *J Clin Immunol* 2012; 32: 907-921.
6. Garg V., Lipka S., Rizvon K., Singh J., Rashid S., Mustacchia P. Diffuse Nodular Lymphoid Hyperplasia of Intestine in Selective IgG2 Subclass Deficiency, Autoimmune Thyroiditis, and Autoimmune Hemolytic Anemia: Case Report and Literature Review. *J Gastrointestin Liver Dis* 2012, 21(4): 431-434.
7. Lopes-da-Silva S., Vicente L. Autoimmunity in Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2008, 28(S1): S46-S55.



8. Podjasak J., Roshini A. Autoimmune cytopenias in common variable immunodeficiency. *Frontiers in Immunology Primary Immunodeficiencies* 2012; 3: 1-7.
9. Mellekj L., Hammarstrom L., Andersen V., Yuen J., Heilmann C., Barington T., et al. Cancer risk among patients with IgA deficiency or Common Variable Immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study. *Clin Exp Immunol* 2002; 130: 495-500.
10. Gompels M., Hodges E., Lock R., Angus B., White H., Larkin A. Lymphoproliferative disease in antibody deficiency: a multi-centre study. *Clin Exp Immunol* 2003; 134: 314-320.
11. Nozaki T., Takada H., Ishimura M., Ihara K., Imit K., Tomohiro M., et al. Endocrine complications in primary immunodeficiency diseases in Japan. *Cinical Endocrinology* 2012; 77, 628-634.
12. Wehr C., Kivioja T., Schmitt C., Ferry B., Witte T., Eren E. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency 2008; 111: 77-85.
13. Quinti I., Soresina A., Agostini C., Spadaro G., Matucci A., Sfika I. Prospective study on CVID patients with adverse reactions to Intravenous or subcutaneous IgG administration. *J Clin Immunol* 2008; 28: 263-267.
14. López P., Miranda G., Segura N., Del Rivero L., Cambray C., Chávez A. Estudio de la calidad de vida en pacientes adultos con Inmunodeficiencia Común Variable usando el cuestionario SF-36. *Revista Alergia México* 2014:61: 52-58.
15. Herz W., Bousfiha A., Casanova J., Chatila T., Conley M., Cunningham C., et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the

International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Frontiers in Immunology* 2014;5:162:1-33.

16. Yong P., Tarzi M., Chua I., Grimbacher B., Chee R. Common Variable Immunodeficiency: An Update on Etiology and Management. *Immunol Allergy Clin N Am* 2008;28:367-386.

17. Blancas L., Ramírez N., Espinosa F. Inmunodeficiencia Común Variable. Un enfoque clínico. *Revista de Investigación Clínica* 2010;62(6):577-582

## ANEXOS.

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE, SOCIEDAD EUROPEA DE INMUNODEFICIENCIAS, 2015.

Disease	Contributors	Clinical criteria for a probable diagnosis (= clinical diagnosis)	Suggestions for alternative diagnosis (i.e. if these criteria are not completely fulfilled)
<b>Common variable immunodeficiency disorders (CVID)</b>	Vojtech Thon, Natalia Martinez, Maria Kanariou, Klaus Warnatz, Isabella Quinti, Helen Chapel	<p><b>At least one of the following:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• increased susceptibility to infection</li> <li>• autoimmune manifestations</li> <li>• granulomatous disease</li> <li>• unexplained polyclonal lymphoproliferation</li> <li>• affected family member with antibody deficiency</li> </ul> <p><b>AND</b> marked decrease of IgG and marked decrease of IgA with or without low IgM levels (measured at least twice; &lt;2SD of the normal levels for their age);</p> <p><b>AND</b> at least one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poor antibody response to vaccines (and/or absent isohaemagglutinins); i.e. absence of protective levels despite vaccination where defined</li> <li>• low switched memory B cells (&lt;70% of age-related normal value)</li> </ul> <p><b>AND</b> secondary causes of hypogammaglobulinaemia have been excluded (see separate list below)</p> <p><b>AND</b> diagnosis is established after the 4th year of life (but symptoms may be present before)</p> <p><b>AND</b> no evidence of profound T-cell deficiency, defined as 2 out of the following (y=year of life):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CD4 numbers/microliter: 2-6y &lt;300, 6-12y &lt;250, &gt;12y &lt;200</li> <li>• % naive CD4: 2-6y &lt;25%, 6-16y &lt;20%, &gt;16y &lt;10%</li> <li>• T cell proliferation absent</li> </ul>	<p>For patients &lt;4 years old or patients with incomplete criteria please consider "<b>Unclassified antibody deficiency</b>".</p> <p>For patients with evidence of profound T-cell deficiency, please consider <b>Unclassified combined immunodeficiencies</b>.</p>

## 2. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN. INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD.  
COORDINACION DE INVESTIGACION EN SALUD.**

### **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

México D.F. a \_\_\_\_\_ de 2014.

Por medio de la presente autorizo mi participación en el protocolo de investigación titulado: INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE: “CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICO PATOLÓGICAS DE UNA POBLACIÓN EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL”

Registrado ante el Comité Local de Investigación o la CNIC con el número:

El objetivo del estudio es: Conocer las características socio-demográficas y clínico-patológicas de una población con Inmunodeficiencia Común Variable en un hospital de 3er nivel.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en: contestar interrogatorio para historia clínica detallada y exploración física, permitir realización de estudios de laboratorio, acudir a valoración por los servicios de Endocrinología, Gastroenterología, Gastrocirugía, Hematología, Nefrología, Neumología y Reumatología como pesquisa de enfermedades asociadas..

Declaro que se me ha informado que los riesgos son mínimos, sin inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio.

El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento, en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia de mi representado (a) en el mismo.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podría dirigirse a:

Investigador responsable: Dr. Leonel Gerardo del Rivero Hernández, teléfono: 044-55-54-12-29-22

email: leonelgerardodel@yahoo.com.mx

Colaboradores: Dra. Nora Hilda Segura Méndez, teléfono: 044-55-34-55-56-55, email: [norasegura@yahoo.com](mailto:norasegura@yahoo.com). Dra. Patricia López Pérez, teléfono: 044-22-24-51-69-66, email: pati333@hotmail.com

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del investigador

Testigo 1

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

firma

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y