



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

TÍTULO:
**“PREVALENCIA DE ENFERMEDAD RENAL CÓNICA EN ADULTOS CON
INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS HUMORALES EN TRATAMIENTO
CON INMUNOGLOBULINA”**

TESIS QUE PRESENTA
DR. RAMÓN FABRICIO LUNA MÚJICA
**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN ALERGIA E
INMUNOLOGÍA CLÍNICA**

ASESORES:
DRA. PATRICIA MARÍA O´FARRILL ROMANILLOS
DRA. NORA HILDA SEGURA MÉNDEZ
DR. CARLOS EDUARDO CONTRERAS GARCÍA.



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.

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2020.

HOJA RECOLECTORA DE FIRMAS
TESIS CON FOLIO: R-2019-306-023

DOCTORA
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA
NORA HILDA SEGURA MÉNDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

DOCTORA
PATRICIA MARIA O'FARRILL ROMANILLOS
ASESOR CLÍNICO
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA **09 CEI 023 2017082**.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA **Miércoles, 13 de febrero de 2019.**

DR. PATRICIA MARIA O FARRILL ROMANILLOS
P R E S E N T E

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

"PREVALENCIA DE ENFERMEDAD RENAL CRONICA EN ADULTOS CON INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS HUMORALES EN TRATAMIENTO CON INMUNOGLOBULINA"

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de 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 **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
17-2019-3601-023

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

El amor recibido, el apoyo incondicional y la preocupación que día a día mostraron mis padres en el desarrollo de esta tesis, es simplemente único y se reflejan en la vida de un hijo.

Gracias a mi abuela, mi mayor ejemplo a seguir, la Mtra. Ma. Paz Martínez Cruz por haber formado en mi lo que hasta ahora he logrado, que sin ella y sin sus sabios consejos no había sido posible, y que desde el cielo estos últimos meses me ha brindado un gran apoyo.

Gracias a mi abuelo Crescenciano Jiménez Juárez por su cariño desde siempre, así como sus sabios consejos, sus interminables conversaciones de la vida,

Gracias a mis padres Dra. María Rosalva Mújica Martínez y Dr. Ramón Fernando Luna Palafox, por confiar en mí y creer en mis capacidades, gracias por siempre desear y anhelar lo mejor para mi vida, por cada una de las palabras que me guiaron en todo el trayecto de esta hermosa carrera.

Gracias a mi hermana Dra. Ivette Luna Mújica por su comprensión y apoyo incondicional, por nunca dejarme solo en mis momentos más bajos.

A mis asesores por su ardua dedicación y empeño para realizar un excelente trabajo, así como por su paciencia y sabiduría puestos en mí.

A mis profesores por su entrega y por compartir conmigo sus conocimientos tanto académicos como personales de una manera amorosa y nunca desconfiar de mis capacidades.

INDICE

Resumen	1
Hoja de datos	2
Introducción	3
Marco Teórico	4
Pregunta de investigación	11
Justificación	11
Objetivos	12
Material y Métodos	13
Resultados	18
Discusión	22
Conclusión	24
Aspectos éticos	25
Anexos	27
Bibliografía	31

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. Se han descrito un total de 346 inmunodeficiencias primarias. La administración de inmunoglobulina, con mayor frecuencia intravenosa, es un tratamiento que distinguen a las inmunodeficiencias primarias humorales. Un efecto adverso es la posible enfermedad renal aguda secundaria a la administración de preparados que contienen sacarosa. La infusión de inmunoglobulina intravenosa induce oliguria transitoria y lesión renal aguda a través de un mecanismo de nefrosis osmótica. La presencia de múltiples y constantes episodios de lesión renal aguda conlleva a una enfermedad renal crónica (ERC). Existe escasa información en México acerca de la presentación de ERC en pacientes tratados con inmunoglobulina de manera crónica.

OBJETIVO. Mostrar la prevalencia de enfermedad renal en el uso de inmunoglobulina intravenosa en inmunodeficiencias primarias humorales.

HIPÓTESIS. Los pacientes adultos con inmunodeficiencias primarias de tipo humoral tratados con inmunoglobulina intravenosa presentan enfermedad renal crónica en cierto grado.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio transversal, descriptivo y observacional. Se realizó recolección de orina en 24 horas para evaluar la tasa de filtrado glomerular; así como determinación de creatinina sérica en todos los pacientes con inmunodeficiencias humorales de la Clínica de inmunodeficiencias primarias del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda del Centro Médico Nacional Siglo XXI en la Ciudad de México. Servicio de Alergia e Inmunología Clínica.

CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA. Se incluyeron a todos los pacientes de la clínica de inmunodeficiencias primarias del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda del Centro Médico Nacional Siglo XXI, por lo que se realizó muestra por conveniencia.

RESULTADOS. Se incluyeron 35 pacientes, de los cuales 65.7% mujeres y 34.3% hombres. La mediana de la edad actual es 34 años (16-88). Del total de pacientes, 26 con diagnóstico de Inmunodeficiencia Común Variable, 5 con Agammaglobulinemia ligado al X y 4 con Deficiencia de subclases de IgG. De los 35 pacientes 51.4% presentaron daño renal, y el promedio de depuración de creatinina fue de 93.61 (+/- 32.34). Clasificando a los pacientes de acuerdo al estadio de ERC, se encontró que el 25.7% tenían estadio I, 17.1% estadio II y 8.6% estadio III.

CONCLUSIÓN. La ERC es una alteración con un alta prevalencia en pacientes con Inmunodeficiencias Primarias Humorales que se encuentran en tratamiento con Inmunoglobulina humana, por lo que deben de detectarse de manera temprana para así poder hacer una intervención que mejore el pronóstico y evite la progresión de la ERC.

HOJA DE DATOS

1.- Datos del alumno	1.- Datos del alumno
(Autor)	
Apellido Paterno: Apellido Materno: Nombre: Teléfono: Universidad: Facultad o escuela: Especialidad: No. de cuenta:	Luna Mújica Ramón Fabricio 56276900 Extensión: 21814 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Alergia e Inmunología Clínica 518225252
2.- Datos del asesor	2.- Datos del asesor
Apellido Paterno: Apellido Materno: Nombre:	O´Farrill Romanillos Patricia María Segura Méndez Nora Hilda Contreras García Carlos Eduardo
3.- Datos de la Tesis	3.- Datos de la Tesis
Título: No. de Paginas: Año: Número de Registro:	“PREVALENCIA DE ENFERMEDAD RENAL CÓNICA EN ADULTOS CON INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS HUMORALES EN TRATAMIENTO CON INMUNOGLOBULINA” 33 2020 2019-306-023

INTRODUCCIÓN

Hasta junio de 2017, se han descrito un total de 346 inmunodeficiencias primarias. Estas inmunodeficiencias primarias son causadas por mutaciones en 338 genes diferentes. Por definición, la expresión fenotípica de una inmunodeficiencia primaria revela la esencia de sus productos genéticos respectivos en la ejecución o regulación de respuesta inmune. Los diferentes fenotipos de las inmunodeficiencias primarias engloban susceptibilidad a agentes infecciosos (los cuales pueden ser amplios o restringidos, y permanentes o transitorios) y manifestaciones inmunopatológicas (tales como inflamación autoinmune, observada en el 26% de las inmunodeficiencias primarias, y alergia observada en el 20%) así como alteraciones linfoproliferativas.¹

La inmunoglobulina, también conocida como gamma globulina, es un compuesto terapéutico que se obtiene de sangre donada de un gran número de personas sanas.² La administración de inmunoglobulina, con mayor frecuencia intravenosa, es un tratamiento que distinguen a las inmunodeficiencias primarias humorales. Un efecto adverso es la posible enfermedad renal aguda secundaria a la administración de preparados que contienen sacarosa. Se han realizado estudios donde se comparan las fórmulas utilizadas para pacientes con lesión renal y la administración de inmunoglobulina donde se ha analizado la buena correlación con la formula de CKD-EPI y la depuración de creatinina en orina de 24 horas. La infusión de inmunoglobulina intravenosa induce oliguria transitoria y lesión renal aguda a través de un mecanismo de nefrosis osmótica, la nefrotoxicidad a largo plazo se asocia con la administración de inmunoglobulina que contiene sacarosa.

La presencia de múltiples y constantes episodios de lesión renal aguda conlleva a una enfermedad renal crónica. Existe escasa información en México acerca de la presentación de ERC en pacientes tratados con inmunoglobulina de manera crónica.

MARCO TEÓRICO

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios ocasionados por defectos del desarrollo o función del sistema inmunológico. Las inmunodeficiencias primarias comprende 346 alteraciones distintas con 338 diferentes defectos genéticos. Por mucho tiempo se consideraron como enfermedades raras, estudios recientes tienden a mostrar que son más comunes de lo que se había pensado.³ El comité de expertos de inmunodeficiencias primarias de la unión internacional de sociedades inmunológicas, propusieron una clasificación desde 1999, cuya última actualización fue realizada en junio 2017, esta clasificación facilita investigaciones clínicas y estudios comparativos a nivel mundial; esta es actualizada cada año para incluir nuevas alteraciones o genes causantes de enfermedad. Esta clasificación se organiza en tablas, de acuerdo a grupos de inmunodeficiencias primarias que comparten una patogénesis dada. Se clasifican en 9 grupos:

- I.- Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad humoral y celular.
- II.- Inmunodeficiencias combinadas con características asociadas o sindrómicas
- III.- Deficiencia predominantemente de anticuerpos
- IV- Enfermedades de disregulación inmune
- V.- Defectos congénitos del número, función o ambos de los fagocitos.
- VI.- Defectos en inmunidad intrínseca e innata
- VII.- Alteraciones autoinmunes
- VIII.- Deficiencias en el complemento
- IX.- Fenocopias de Inmunodeficiencias primarias.⁴

Las anomalías en la inmunidad humoral representan más del 50% de las inmunodeficiencias primarias. Los individuos con estos defectos, entre otros problemas, son susceptibles a infecciones bacterianas.

Con la excepción de la deficiencia de IgA, las inmunodeficiencias primarias son enfermedades relativamente poco frecuentes en adultos. Debido a que no existe un fenotipo clínico único, el diagnóstico de estas inmunodeficiencias en la práctica clínica diaria a menudo se percibe como difícil y con frecuencia existe un bajo índice de sospecha.

La mayoría de las inmunodeficiencias primarias en adultos observadas en la práctica clínica diaria reflejan defectos inmunes humorales, que generalmente no son fatales a corto plazo. El funcionamiento de las células T del sistema inmunológico puede

compensar y ofrecer protección parcial a estos individuos. Por todos estos motivos las inmunodeficiencias humorales sintomáticas mas frecuentemente encontradas en pacientes adultos son la IDCV, la Agammaglobulinemia ligada al X (XLA), y los deficiencias de subclases de IgG. ¹⁴

La XLA es un trastorno muy raro, que afecta principalmente a los hombres. Las mujeres pueden ser portadoras pero no tienen manifestaciones clínicas. Su prevalencia en los Estados Unidos es de 1 en 379,000 nacidos vivos y 1 en 190,000 nacimientos masculinos. El diagnóstico se establece a través de criterios clínicos y de laboratorio, que de acuerdo a la guía European Society for Immunodeficiencies (ESID) 2016 son los siguientes:

- Menos del 2% de células B circulantes (CD19 y CD20), preferiblemente en dos determinaciones separadas y un número normal de células T (CD3, CD4 y CD8)
- Y niveles séricos de IgG a continuación:
 - -200 mg / dl en bebés <12 meses
 - -500 mg / dl en niños mayores de 12 meses
- niveles normales de IgG con IgA e IgM por debajo de 2DS
- Y aparición de infecciones recurrentes antes de los 5 años de edad
- historia familiar materna positiva de agammaglobulinemia

El término "deficiencia de subclases de IgG" se refiere a una disminución significativa en las concentraciones séricas de una o más subclases de IgG en un paciente cuya concentración total de IgG es normal. ¹⁵

En dos grandes series de Francia, la deficiencia de subclases de IgG se detectó en el 21 por ciento de los 483 pacientes con infecciones anormalmente frecuentes, prolongadas o graves que habían sido reclutados de los departamentos de inmunología clínica, pediatría y enfermedades infecciosas. IgG3 fue la subclase más deficiente, que también se ha observado en otros estudios. En un informe de 1175 adultos con síntomas que sugieren un defecto de anticuerpos, se observaron niveles disminuidos de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 en el 28, 17, 13 y 9 por ciento, respectivamente. La distribución por sexo de la deficiencia de subclases de IgG difiere en niños y adultos. ¹⁶

El déficit de subclases de IgG, de acuerdo a las guías ESID, se diagnostica con los siguientes criterios:

- Infecciones (bacterianas recurrentes o severas)
- Y Niveles normales de IgG, A y M en suero/plasma.

- Y Niveles bajos en una o más subclases de IgG (documentadas dos veces)
- Y Respuesta normal de anticuerpos IgG a algunas vacunas.
- Y Exclusión de defecto de células T. ¹³

El término "inmunodeficiencia común variable" (IDCV) fue acuñado en 1971 por el comité de la Organización Mundial de la Salud para separar síndromes de deficiencia de anticuerpos menos bien definidos de otros con una descripción clínica más coherente y de herencia mendeliana. En 2009 el International Union of Immunological Societies Expert Primary Immunodeficiency Committee redefinió las condiciones como "trastornos de inmunodeficiencia común variable", conservando así la sigla IDCV, pero enfatizando en la naturaleza heterogénea de estos estados hipogammaglobulinémicos.

El inicio de las diversas manifestaciones clínicas y las anomalías en el laboratorio no coinciden necesariamente, y puede ocurrir a cualquier edad desde la primera infancia hasta la vejez.

IDCV abarca un grupo de síndromes de alteración de anticuerpos primarios heterogéneos caracterizada por hipogammaglobulinemia.

La producción de anticuerpos siempre se altera en IDCV. Esto es a menudo es el resultado de la disfunción de las células B, pero también puede resultar principalmente por deterioro de la función de las células T y falta de ayuda suficiente para la producción de anticuerpos. La susceptibilidad de infección es principalmente a bacterias extracelulares encapsuladas en el tracto respiratorio, pero también pueden ocurrir otras manifestaciones clínicas que afectan a muchos sistemas orgánicos.

El rango normal de los niveles séricos de IgG varía en diferentes grupos de edad; por lo tanto, es fundamental que esto se defina de acuerdo con el rango de referencia ajustado por edad para la población. Se ha propuesto un valor límite inferior absoluto de IgG a 450 mg/dL para adultos, porque casi el 95% de los pacientes con IDCV en una cohorte europea cumplieron este criterio. Sin embargo, se reconoce que algunos pacientes con IDCV tienen niveles de IgG residuales relativamente altos (hasta 600 mg/dL) al momento del diagnóstico, mientras que todavía muestran problemas para la formación de anticuerpos específicos. Además, el rango normal de niveles de IgG también puede variar según la raza o la etnia. Así, para efectos prácticos, la definición de hipogammaglobulinemia, depende del rango de referencia local o regional aplicable al paciente. Además de un nivel bajo de IgG, el nivel IgA o IgM debe ser bajo para un diagnóstico definitivo de IDCV. ⁵

Al menos uno de los siguientes:

- mayor susceptibilidad a la infección
- manifestaciones autoinmunes
- enfermedad granulomatosa
- linfoproliferación policlonal inexplicable
- miembro de la familia afectado con deficiencia de anticuerpos
 - Y marcada disminución de IgG y marcada disminución de IgA con o sin niveles bajos de IgM (medido al menos dos veces; <2 SD de los niveles normales para su edad);
 - Y al menos uno de los siguientes:
 - baja respuesta de anticuerpos a las vacunas (y / o ausencia de isoaglutininas); es decir, ausencia de niveles de protección a pesar de la vacunación cuando se definió
 - células B de memoria conmutada baja ($<70\%$ del valor normal relacionado con la edad)
 - Y se han excluido causas secundarias de hipogammaglobulinemia
 - Y el diagnóstico se establece después del 4º año de vida (pero los síntomas pueden estar presentes antes)
 - Y ninguna evidencia de deficiencia profunda de células T, definida como 2 de las siguientes (y = año de vida):
 - Números de CD4 / microlitro: 2-6y <300 , 6-12y <250 , $> 12y <200$
 - % ingenuo CD4: 2-6y $<25\%$, 6-16y $<20\%$, $> 16y <10\%$
 - Proliferación de células T ausente.

Desde la era de Robert Good y Charles Janeway, la base para el tratamiento de pacientes con deficiencias inmunes de tipo humoral era la Gamma-globulina intramuscular, un producto que se utilizó durante la 2ª Guerra Mundial para conferir inmunidad pasiva a los soldados para el toxoide tetánico. No fue sino hasta 1981 que la primer IgIV estuvo disponible comercialmente. Este cambio de modalidad permitió alcanzar dosis más altas de IgIV, observando que las dosis de 400-600mg/kg/3-4 semanas permitía un paciente libre de infección severas; sin embargo aun persistía el riesgo de bronquiectasias, es por eso que se decidió el ajuste de tratamiento personalizado, donde va de dosis de 500mg/kg/3-4 semanas, hasta 1700mg/kg/3-4 semanas, siendo la acción terapéutica que concluyó una mejor respuesta. ⁶

IgIV es una preparación combinada de moléculas poliespecíficas de inmunoglobulina (IgG) reactivas a partir de varios miles de donantes sanos. La molécula de inmunoglobulina tiene una región Fab, que está involucrada en la unión del antígeno y la porción Fc, que está involucrada en la función efectora. A medida que la IgIV se prepara a partir de múltiples donantes, contiene numerosos anticuerpos dirigidos contra una amplia gama de antígenos; en consecuencia, las regiones variables en los fragmentos de Ig Fab en preparaciones de IgIV, son diversas. La región variable puede unirse a antígenos no propios (antígenos extraños), antígenos propios y anticuerpos anti-idiotípicos. La IgIV contiene un amplio espectro de especificidades de anticuerpos contra antígenos bacterianos, virales, parásitos y micoplasmas, que son capaces tanto de opsonización y neutralización de microbios y toxinas.⁷

Los mecanismos de acción de la IgIV incluyen: neutralización de agentes extraños, la unión a los factores del complemento, modulación de la actividad de las células T CD8⁺ y CD4⁺, favorecer el desarrollo de la red de anticuerpos anti-idiotipo, que regula la actividad de los linfocitos B, así como la expresión de IL-6 y a través de este mecanismo la producción de IgG.

La mayoría de las reacciones adversas a fármacos son leves en severidad, reversibles al realizar una infusión mas lenta o para la infusión, y con frecuencia se presentan durante o a después de las primeras infusiones de IgIV. Los eventos adversos más comunes reportados han sido cefalea, dolor abdominal o de espalda, náusea/ vómito, rinitis, asma, fiebre, escalofríos y mialgias. Las reacciones adversas a fármacos severas, se presentan de manera rara e incluyen eventos tromboembolicos, hemolisis y anemia hemolítica, así como lesión renal asociada a estabilizadores.⁸

Los estabilizadores son usados en las preparaciones de IgIV para prevenir la formación de dímeros y polímeros, y estos de han demostrado que son responsables de la mayoría de las reacciones adversas reportadas con las formulaciones IgIV, tales como fiebre, escalofríos, fatiga dolor torácico, de cadera, articular y lumbar. Los estabilizadores usados en preparaciones de IgIV incluyen sacarosa, glucosa, maltosa, D-Sorbitol, manitol, glicerina y l-prolina (Véase Anexo 1).⁹

La alteración renal relacionada con los estabilizadores de IgIV con sacarosa, incluyendo la Lesión Renal Aguda y la nefrosis osmótica, esta bien establecida. Muchos reportes de casos y varios artículos de revisión se han publicado y se han definido mecanismos toxicológicos. Dado que los riñones no expresan sacarasa, la sacarosa administrada de manera intravenosa no puede ser metabolizada, acumulándose en los túbulos proximales y causando hiperosmolaridad el cual lleva a una lesión renal. La sacarosa causa lesión

renal dado que entra en las células del epitelio tubular vía pinocitosis. El incorporar la sacarosa dentro de lisosomas causan inflamación de las células epiteliales y vacuolización de los túbulos, especialmente en los túbulos proximales. La inflación y vacuolización causa engrosamiento de la lamina tubular, conduciendo a lesión y degeneración del epitelio tubular proximal. ⁹

De manera similar a la sacarosa, la acumulación excesiva de glucosa puede tener efectos nocivos en los túbulos proximales renales de los seres humanos y, dado que se sabe que la infusión intravenosa de glucosa produce un rápido aumento de los niveles de glucosa e insulina en la sangre de sujetos normales, los pacientes diabéticos tienen un riesgo particular de daño renal después de la administración de IgIVs con estabilizadores de glucosa. La nefrosis osmótica causada por la carga excesiva de glucosa ha sido reportada tanto en animales como en humanos, y se ha demostrado que las soluciones de glucosa al 10% inducen nefrosis osmótica en humanos. Por otro lado, las IgIVs con estabilizadores de maltosa probablemente se toleran mejor debido a que la maltasa, la enzima que hidroliza la maltosa a glucosa, está presente en el borde en cepillo de los túbulos renales contorneados proximales. Los experimentos con animales han demostrado que, a diferencia de la sacarosa, de la cual > 60% se excreta sin cambios por la orina, la maltosa se metaboliza principalmente y solo <5% se excreta sin cambios. Por lo tanto, un posible mecanismo de nefrotoxicidad inducida por maltosa puede ser la inhibición de la maltasa o cuando la carga tubular es mayor a la capacidad metabólica del borde en cepillo, especialmente en presencia de hiperglucemia cuando la conversión de maltosa a glucosa se reduce considerablemente. El D-sorbitol se metaboliza principalmente en el hígado y, en menor medida, en los riñones y otros tejidos. La acumulación intracelular de sorbitol está finamente regulada en el riñón por las acciones complementarias de la aldosa reductasa y la sorbitol deshidrogenasa, lo que probablemente explica la incidencia relativamente baja de insuficiencia renal aguda con las IgIV estabilizadas con sorbitol. ⁹

Muestras de biopsia renal de pacientes con nefropatía inducida por IgIV revela macrovacuolización isométrica y edema de las células epiteliales del túbulo contorneado proximal con menor afectación de los túbulos distales y preservación del borde en cepillo. Estos hallazgos son consistentes con nefrosis osmótica. La nefrosis osmótica es un patrón morfológico no específico que puede ser inducido por muchas sustancias incluyendo sacarosa, hidroxietil almidón, dextrosa, manitol y medios de radio contraste. La filtración de sacarosa en los túbulos proximales es sabido que ocurre por pinocitosis. Las vesículas se unen para formar vacuolas que se fusionan con los lisosomas para

despejarlas. Estas vacuolas crean un gradiente osmótico a través de la membrana y llevan al edema de la célula y al posterior estrechamiento u oclusión de la luz del túbulo si no se descompone. Es una hipótesis que la función renal deficiente se asocia con una reducción actividad lisosomal y la tasa de filtración reducida acompañante causa la degradación de sacarosa retardada y la prolongación resultante del tiempo de exposición a la sacarosa en el túbulo proximal. La IRA debido a la nefrosis osmótica es típicamente reversible, pero han habido informes de cambios tubulointersticiales asociados que parecen estar asociados con el empeoramiento progresivo de función renal después de la lesión. Enfermedad renal isquémica y vasoconstricción de la arteria renal también puede contribuir a la nefrotoxicidad por IgIV. ¹⁰

Se han reportado casos de lesión renal aguda inducida por sorbitol que demostraron no solo la vacuolización tubular con preservación del borde en cepillo típico de la nefrosis osmótica causada por otras IgIV estabilizadas con azúcar, sino también vacuolización en células epiteliales de los glomérulos. La evidencia sugiere que el manitol intravenoso administrado con IgIV puede causar daño tubular, y se ha informado lesión renal aguda inducida por manitol en otras indicaciones. ⁹

La falla renal asociada a IgIV se presenta predominantemente en pacientes con condiciones preexistentes o aquellos con riesgo aumentado para reacciones adversas a fármacos, tales como insuficiencia renal previa, DM2, vejez (>65ª), depleción de volumen (deshidratación o hipervolemia), sepsis, paraproteinemia o uso concomitante de otros agentes conocidos que causan toxicidad renal. ²³

La incidencia de falla renal asociada con productos libres de sucrosa se percibe que es similar entre agentes, pero el riesgo relativo de alteración renal es desconocido.

La tasa de filtrado glomerular en pacientes con inmunodeficiencias primarias humorales frecuentemente es mal estimada, lo que provoca que la afección renal secundaria a la administración sustitutiva de IgIV se detecte de manera tardía. En estudios realizados previamente, la tasa de filtración glomerular obtenida con CKD-EPI mostró parcialmente ser de mayor utilidad, con una correlación buena en relación con la depuración de creatinina en orina de 24 horas calculada por medio del coeficiente de correlación intercalase, por lo que se recomienda su uso rutinario sobre las otras fórmulas en pacientes con inmunodeficiencia común variable con sospecha de afección renal secundaria. ¹²

La presencia de múltiples episodios de LRA conyeva a un daño crónico a nivel renal y esto a una ERC. La ERC se define como anormalidades de la estructura o función del riñón presentada por mas de 3 meses, con implicaciones para la salud.

No existen estudios en literatura Mexicana que determinen la prevalencia de ERC en pacientes con Inmunodeficiencias primarias humorales, por lo que se decide realizar este proyecto de investigación.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de enfermedad renal crónica en adultos con inmunodeficiencias primarias humorales en tratamiento con inmunoglobulina?

JUSTIFICACIÓN

La infusión de inmunoglobulina intravenosa induce oliguria transitoria y lesión renal aguda a través de un mecanismo de nefrosis osmótica, la nefrotoxicidad a largo plazo se asocia con la administración de inmunoglobulina que contiene sacarosa.

La presencia de múltiples y constantes episodios de lesión renal aguda conlleva a una enfermedad renal crónica, lo que puede ser deletéreo para el pronóstico de estos pacientes.

Existe escasa información en México acerca de la presentación de ERC en pacientes con Inmunodeficiencias primarias humorales tratados con inmunoglobulina de manera crónica.

OBJETIVOS

GENERAL

- Determinar la prevalencia de enfermedad renal crónica en pacientes con inmunodeficiencias primarias humorales en tratamiento con inmunoglobulina intravenosa.

PARTICULARES

- Identificar cual estabilizador de la inmunoglobulina intravenosa es más frecuente utilizado en pacientes con ERC.
- Conocer las características demográficas de esta población.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de investigación:

Se trata de un estudio transversal, observacional y analítico.

Lugar de estudio:

Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda del Centro Médico Nacional Siglo XXI en la Ciudad de México. Servicio de Alergia e Inmunología Clínica.

Temporalidad:

Debido a que es un estudio transversal solo se realizó en 1 toma de muestra en el 2018.

Criterios de inclusión:

Se incluyeron a todos los pacientes con inmunodeficiencias primarias humorales de la clínica de inmunodeficiencias primarias en el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda del Centro Médico Nacional Siglo XXI en la Ciudad de México.

Criterios de exclusión:

Se excluyeron a todos los pacientes que no desearon participar en el estudio.

Se excluyeron a los pacientes que ya tengan el diagnóstico de ERC previo a la administración de IgIV.

Mediciones:

Depuración de Creatinina en orina de 24 horas.

Se solicitó al paciente recolectar orina en un periodo de 24 horas para determinar así la función renal, por medio de la creatinina en orina de 24 horas.

Esta prueba cinética colorimétrica se basa en el método de Jaffé. En una solución alcalina, la creatinina forma un complejo amarillo-naranja con el picrato. La tasa de formación de colorante es proporcional a concentración de creatinina en la muestra. La prueba se basa en la determinación del blanco para minimizar la interferencia por bilirrubina. Para corregir las reacciones inespecíficas por cromógenos no-creatinina en suero y plasma, los resultados para suero o plasma se corrigen en $-26 \mu\text{mol/L}$ (-0.3mg/dL).

Creatinina sérica.

Se tomó una muestra de sangre de 3 ml, para determinación de niveles de creatinina sérica. Se tomó de acuerdo a la Norma ISO 9000.

Esta prueba cinética colorimétrica se basa en el método de Jaffé. En una solución alcalina, la creatinina forma un complejo amarillo-naranja con el picrato. La tasa de formación de colorante es proporcional a concentración de creatinina en la muestra. La prueba se basa en la determinación del blanco para minimizar la interferencia por

bilirrubina. Para corregir las reacciones inespecíficas por cromógenos no-creatinina en plasma, los resultados para plasma se corrigen en $-26 \mu\text{mol/L}$ (-0.3mg/dL).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE VARIABLES

Variable	Tipo de Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de medición
Edad	Cuantitativa discontinua	Tiempo cronológico de vida cumplido por el paciente al momento de la toma de muestra.	17-70 años	Años
Género	Cualitativa dicotómica	Condición de un ser humano que distingue entre femenino y masculino.	Femenino: género gramatical; propio de la mujer. Masculino: género gramatical; propio del hombre.	Hombre Mujer
Filtrado glomerular	Cuantitativa discontinua	Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman.	Cantidad de mililitros filtrados por minuto de por los glomérulos.	ml/min
Clasificación K/DOQI	Ordinal	Evaluación, clasificación, y estratificación de la Enfermedad Renal Crónica.	Estadio I: >90ml/min Estadio II: 60-89ml/min Estadio III: 59-30ml/min Estadio IV: 15-29ml/min Estadio V: <15ml/min	I-V
IDCV	Cualitativa dicotómica	Grupo de síndromes de alteración de anticuerpos primarios heterogéneos caracterizada por hipogammaglobulinemia.	Paciente que cumple diagnóstico de IDCIV según criterios de ESID.	0= No presenta 1= Si presenta
Agammaglobulinemia	Cualitativa dicotómica	Defecto genético causado por un defecto en el gen BTK, lo que provoca una disminución en la cantidad de globulinas tipo Gamma.	Paciente que cumple diagnóstico de agammaglobulinemia según criterios de ESID.	0= No presenta 1= Si presenta
Déficit selectivo de subclases de IgG	Cualitativa dicotómica	Se refiere a una disminución significativa en las concentraciones séricas de una o más subclases de IgG en un paciente cuya concentración total de IgG es normal.	Paciente que cumple diagnóstico de déficit selectivo de subclases de IgG según criterios de ESID.	0= No presenta 1= Si presenta
ERC	Cualitativa dicotómica	Se define como anomalías de la estructura o función del riñón presentada por mas de 3 meses, con implicaciones para la salud.	Paciente que cumple criterios de la KDOQI para ERC.	0= No presenta 1= Si presenta

Definiciones operacionales:

VARIABLES INDEPENDIENTES

IDCV

Al menos uno de los siguientes:

- mayor susceptibilidad a la infección
- manifestaciones autoinmunes
- enfermedad granulomatosa
- linfoproliferación policlonal inexplicable
- miembro de la familia afectado con deficiencia de anticuerpos

Y marcada disminución de IgG y marcada disminución de IgA con o sin niveles bajos de IgM (medido al menos dos veces; <2 SD de los niveles normales para su edad);

Y al menos uno de los siguientes:

- baja respuesta de anticuerpos a las vacunas (y/o ausencia de isohemaglutininas); es decir, ausencia de niveles de protección a pesar de la vacunación cuando se definió
- células B de memoria conmutada baja (<70% del valor normal relacionado con la edad)

Y se han excluido causas secundarias de hipogammaglobulinemia

Y el diagnóstico se establece después del 4º año de vida (pero los síntomas pueden estar presentes antes)

Y ninguna evidencia de deficiencia profunda de células T, definida como 2 de las siguientes (y = año de vida):

- Números de CD4 / microlitro: 2-6y <300, 6-12y <250,> 12y <200
- % de CD4 vírgenes: 2-6y <25%, 6-16y <20%,> 16y <10%
- Proliferación de células T ausente.

AGAMAGLOBULINEMIA

Menos del 2% de células B circulantes (CD19 y CD20), preferiblemente en dos determinaciones separadas y un número normal de células T (CD3, CD4 y CD8)

Y niveles séricos de IgG a continuación:

-200 mg / dl en bebés <12 meses

-500 mg / dl en niños mayores de 12 meses

O niveles normales de IgG con IgA e IgM por debajo de 2DS

Y aparición de infecciones recurrentes antes de los 5 años de edad

O historia familiar materna positiva de agammaglobulinemia

DEFICIT SELECTIVO DE SUBTIPOS DE IGG

Infecciones (bacterianas recurrentes o severas)

Y niveles normales de suero / plasma IgG, A y M

Y niveles bajos en una o más subclases de IgG (documentadas dos veces)

Y respuesta normal de anticuerpos IgG a algunas vacunas

Y Exclusión del defecto de la célula T

VARIABLE DEPENDIENTE

ERC

Se define como anomalías de la estructura o función del riñón presentada por más de 3 meses, con implicaciones para la salud.

Cálculo de tamaño de muestra

Se incluyeron a todos los pacientes con inmunodeficiencias primarias humorales pertenecientes a la clínica de inmunodeficiencias primarias del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda del Centro Médico Nacional Siglo XXI por lo cual se realizó un muestreo por conveniencia.

Plan de análisis estadístico

Se realizó inicialmente un análisis descriptivo, que depende del tipo de variable analizada. En variables cuantitativas con distribución normal se usó media y desviación estándar, para las de distribución libre, mediana y percentiles.

En el caso de las variables cualitativas dicotómicas se usaron frecuencias y porcentajes.

Así mismo para el análisis bivariado, se realizó una comparación en dos grupos dependiendo de si presentan o no ERC para demostrar si existen diferencias entre los dos grupos. En cuanto a variables demográficas se usó para las variables cuantitativas de distribución normal como concentración de creatinina sérica o depuración de creatinina, T de Student, para las de libre distribución U de Mann-Whitney.

Para las cualitativas dicotómicas como sexo se usó χ^2 .

Así mismo se realizaron 3 grupos de acuerdo al tipo de IDP primaria humoral : IDCV, XLA, deficiencia de subclases de IgG y tomando también en cuenta, demostrar si existe diferencias entre los grupos, dependiendo del tipo de variable por ejemplo para variables cuantitativas como depuración de creatinina si es de distribución normal Anova, si es de libre Kruskal Wallis, y si es cualitativa dicotómica χ^2 de asociación lineal por lineal.

RESULTADOS

Se incluyeron 35 pacientes, de los cuales 65.7% mujeres y 34.3% hombres. La mediana de la edad actual fue de 34 años (16-88).

Del total de pacientes 26 con diagnóstico de IDCV, 5 con AXL y 4 con Deficiencia de subclases de IgG.

La edad al diagnóstico de la enfermedad tuvo una media de 28.14 años (+/-18.28). Y en relación con el tiempo de administración de Inmunoglobulina, el promedio fue de 8 años para IDVC, 5 años para AXL y 3 años para Deficiencia de subclases de IgG.

Con respecto a las características somatométricas, la talla promedio fue de 1.59m (+/- 0.1); la media del peso fue de 62.3kg (+/-18.37), y en cuanto al Índice de Masa Corporal la media fue de 24.09 m²/kg (+/- 5.56).

De los 35 pacientes 51.4% presentaron daño renal, y el promedio de depuración de creatinina fue de 93.61 (+/- 32.34). Clasificando a los pacientes de acuerdo al estadio, se encontró que el 25.7% tenían estadio I, 17.1% estadio II y 8.6% estadio III.

Se tomaron 3 grupos de acuerdo con el tipo de Inmunodeficiencia humoral que presentaban, y se encontró que no existían diferencias estadísticamente significativas entre ellos, lo que indican que eran homogéneos.

Así mismo se clasificaron a los pacientes de acuerdo al tiempo de administración de Inmunoglobulina en < 5 años y > 5 años, encontrándose que los grupos eran igualmente homogéneos sin diferencias estadísticas significativas entre ellos; el grupo con >5 años de uso de inmunoglobulina presentaron mayor porcentaje de pacientes con ERC, comparado con el grupo de < 5 años (55.6% Vs 44.4%); sin embargo, es importante remarcar que la edad de diagnóstico fue más temprana en el grupo de > 5 años de tratamiento en comparación con el grupo de < 5 años (17.5 vs 31). Así como que la creatinina urinaria fue mayor en el grupo de >5 años en comparación al de < 5 años (68.39 vs 48.98).

Las infecciones de vías urinarias obtuvieron un resultado de valor de p de 0.076, con mayor presencia en los pacientes categorizados con enfermedad renal etapa clínica III.

Las comorbilidades metabólicas no tuvieron un valor significativo en relación con la afección renal ya que su valor de p fue de 0.366.

Se encontró que la inmunodeficiencia del tipo de deficiencia de subclases de IgG presentó el valor mas bajo de depuración de creatinina con 71.15 +/-18.12, además se relaciono este tipo de inmunodeficiencia con el diagnostico mas tardío de esta (40.75 años) y por lo tanto con el inicio de la inmunoglobulina en edades mas tardías.

Tabla 1. Características demográficas

TALLA	1.59 (+/- 0.10)
PESO	62.3 (+/- 18.37)
IMC	24.09 (+/- 5.56)
INFECCIONES DE VIAS URINARIAS POR AÑO	0.00 (0-5)
Edad de diagnostico	28.14 (+/- 18.28)
Año de inicio de IgG	2012 (1984-2019)
Edad (AÑOS)	34 (16-88)
CR S MG/DL	0.75 (+/- 0.16)
UREA S MG/DL	25 (12-25)
BUN MG/DL	11.7 (6-27)
DEP CR ML/MIN	93.61 (+/- 32.34)
CR ORINA MG/DL	46.5 (16.9-152.9)
PROT G/24H	0.1 (0.1-0.4)

Tabla 2. Análisis bivariado por tipos de Inmunodeficiencias primarias humorales.

Variable	IDCV n= 26	AXL n=5	Deficiencia subclases IgG n= 4	p
Edad(actual (años) a	38.27(+/-17.79)	28.8(+/-8.10)	43.5(+/-20.48)	0.412
Sexo c	Masculino = 7(26.9%) Femenino= 19(73.1%)	Masculino= 5(100%) Femenino=0	Masculino =0 Femenino= 4(100%)	0.053
Peso(kg) a	60.78(+/-19.8)	67.34(+/-12.27)	66.25(+/-16.54)	0.704
Talla (m) a	1.58(+/-0.20)	1.67(+/-0.05)	1.59(+/-0.03)	0.221
IMC (kg/m2) a	23.78(+/-5.83)	24.04(+/-4.07)	26.19(+/-6.20)	0.734
Edad al diagnóstico(años) a	27.53(+/-18.47)	21.2(+/-12.65)	40.75(+/-20.93)	0.273
Infecciones de vías urinarias/año b	0(0-5)	0	0	0.137
Comorbilidades Autoinmunes c	Sí= 9(34.6%) No=17(65.38%)	Sí= 0(0%) No=5(100%)	Sí= 1(25%) No= 3(75%)	0.352
Comorbilidades metabólicas c	Sí=2(7.6%) No= 24(92.4)	Sí=0(0%) No= 5(100%)	Sí=2(50%) No= 2(50%)	0.053
Tiempo uso de Ig(años) b	8(0-35)	5(1-17)	3(1-5)	0.066
Cr sérica (mg/dl) a	0.72(+/-0.16)	0.88(+/-0.16)	0.73(+/-0.05)	0.145
Urea sérica(mg/dl) a	23.8(+/-6.24)	28.8(+/-7.32)	32(+/-18.56)	0.134
BUN (mg/dl) a	11.31(+/-2.92)	13.32(+/-3.82)	14.97(+/-8.73)	0.182
Depuración de Cr (ml/min) a	95.17(+/-32.45)	103.48(+/-37.65)	71.15(+/-18.12)	0.301

Cr Urinaria (mg/dl) a	46.6(21.7-145.9)	69.01(31.3-152.9)	36.55(16.9-46.5)	0.156
Proteínas en orina 24 hrs(gr/24 hrs) b	0.10(0.10-0.40)	0.10(0.10-0.20)	0.10(0.10-0.40)	0.607

a= Media, DE, Anova

b= Mediana, rangos, Kruskal-wallis

c=Frecuencias, porcentajes, X2 Asociación lineal por lineal

Tabla 3. Número y porcentaje de pacientes de acuerdo con el grado de ERC que presentaron.

Variable	Medida
Depuración creatinina cc	Normal= 17(48.6%) Estadio I=(9(25.7%) Estadio II= 6(17.1%) Estadio III= 3(8.6%)

cc=Frecuencias,

porcentajes

Tabla 4. Depuración de Cr y ERC de acuerdo al tiempo de uso de Ig, así como comorbilidades metabólicas y autoinmunes.

Variable	Dep Normal n= 17	ERC n=18	p
Tiempo uso Ig < 5 años > 5 años	< 5 años= 5(29.4%) > 5 años= 12(70.6%)	< 5 años= 8(44.4%) > 5 años= 10(55.6%)	0.285
Comorbilidad metabólica	Sí= 1(5.8%) No=16(94.2%)	Sí=3(16.6%) No=15(83.4%)	0.323
Comorbilidad autoinmune	Sí=3(17.6%) No=14(82.4%)	Sí=7(38.8%) No=11(61.2%)	0.155

Tabla 5. Depuración de Creatinina por años de uso de Inmunoglobulina y por presencia o no de ERC.

Variable	Media
Depuración de Cr (ml/min)	Normal=17(48.6%) ERC=18(51.4%)
Tempo uso Ig	< 5 años=13(37.1%) >5 años=22(62.9%)

Tabla 6. Análisis bivariado por tempo de uso de inmunoglobulina.

Variable	Tiempo < 5 años n=13	Tiempo > 5 años n=22	p
Edad de diagnóstico (años)	31(14-86)	17.5(9meses-55 años)	0.091
Infección de vías urinarias en 1 año	0(0-1)	0(0-5)	0.353
Depuración de Cr (ml/min)	86.16(+/-30.13)	98.01(+/-33.46)	0.302
Proteínas (gr/24 hrs)	0.10(0.10-0.40)	0.15(0.10-0.40)	0.113
Cr en orina (mg/dl)	48.98(+/-23.16)	68.39(+/-42.22)	0.089

Tabla 7. Análisis bivariado por grado de ERC.

Variable	Normal	ERC I	ERC II	ERC III	p
Edad actual (años) ^b	27(16-72)	42(17-60)	37.5(22-67)	42(21-88)	0.694
Edad al diagnóstico) a	21.88(+/-12.19)	30.66(+/-15.03)	32.98(+/-23.61)	46.33(+/-35.64)	0.132
Infecciones de vías urinarias b	0(0-5)	0(0-2)	0	1(0-5)	0.076
Comorbilidades Autoinmunes c	Sí=3 No=14	Sí=3 No=6	Sí= 4 No=2	Sí= 0 No= 3	0.366
Comorbilidades metabólicas c	Sí=1 No=16	Sí=2 No=7	Sí=1 No=5	Sí=0 No= 3	0.762
Tiempo de uso de IG a	10.17(+/-9.13)	7.33(+/-3.7)	8.83(7.49)	4.66(+/-2.51)	0.613
Cr urinaria (mg/dl) a	80.4(+/-40.15)	37.6(+/-11.62)	53.1(+/-33.03)	38.5(+/-26.41)	0.018

a= Media, DE, Anova

b= Mediana, rangos, Kruskall-wallis

c=Frecuencias, porcentajes, X² Asociación lineal por lineal

DISCUSIÓN

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo de enfermedades que se habían considerado como raras en los años anteriores, sin embargo, su incidencia ha ido en aumento, y con ello, se ha estudiado con mayor oportunidad el tratamiento, así como sus complicaciones asociadas. La enfermedad renal crónica en pacientes con inmunodeficiencias primarias humorales puede ser una complicación asociada al tratamiento con inmunoglobulina. Esta complicación observada no se ha estudiado ampliamente; sin embargo, es conocido que una de las complicaciones establecidas es la Lesión Renal Aguda y que múltiples eventos de esta, conducen a una ERC.

En este estudio se determinó que la prevalencia de ERC como complicación en pacientes con inmunodeficiencias primarias de tipo humoral, fue de 51.4%, debido a que no se encontró con estudios reportados con este mismo objetivo no se puede comparar con algún otro resultado. En el estudio realizado por Gaspar et. al., se concluyó que, de una población de 19 pacientes, el 35.7% presentó un grado leve ERC. Comparando con el estudio actual se determinó que el porcentaje de ERC en este tipo de pacientes es mayor (35.7 Vs 51.4%) y que el estadio de ERC I, II y III, fue de 25.7, 17.1 y 8.6% respectivamente con una población de 35 pacientes en total, lo que representa un porcentaje de más del 50% de pacientes que presentan un grado de ERC.

El tiempo de administración de inmunoglobulina intravenosa y sus complicaciones renales crónicas han sido un parámetro poco estudiado. En este estudio al hacer una división categórica de >5 años de tener administración de Inmunoglobulina y <5 años no se encontró diferencias estadísticamente significativas, solo se determinó que existe una tendencia en los pacientes con >5 años de administración de inmunoglobulina a presentar algún grado de Enfermedad Renal Crónica.

Esto puede estar asociado en pacientes que tienen más de 5 años de administración, se utilizaban preparaciones de inmunoglobulina con estabilizador a base de azúcares como D-sorbitol y la sacarosa, los cuales están más relacionados a nefrosis osmótica que pueden llevar a Lesión Renal Aguda, y las múltiples administraciones a mediano o largo plazo condicionarían ERC.

El grupo de ERC en estadio II fue el que mayor se relacionó con enfermedades autoinmunes, sin embargo, esto podría producirse por el uso de fármacos concomitantes (inmunosupresores) que estarían relacionados con mayor falla renal.

Al realizar un análisis comparativo entre las 3 inmunodeficiencias estudiadas (IDCV, AXL y Déficit selectivo de subtipos de IgG) no se encontró diferencias significativas lo que corresponde a que pertenecen a un grupo homogéneo y que el tipo de enfermedad no

interfiere en el grado o la presencia de ERC.

Se encontró que los pacientes con Deficiencia de Subclases de IgG presentaron un diagnóstico tardío, por lo que la edad de inicio de inmunoglobulina fue a edad más tardía, y que en este grupo presentaron en el 50% enfermedades metabólicas, y se asoció con una depuración de creatinina en orina de 24 horas más baja que el promedio (71.15 Vs 93.61), y esto puede explicarse debido a que la función renal disminuye con la edad y que las comorbilidades metabólicas pueden también condicionar daño renal.

Al determinar estos resultados se puede inferir que el tiempo de administración de inmunoglobulina está relacionado con la presencia de ERC, que, con mayor tiempo de administración de la misma, es más alta la probabilidad de haber recibido preparaciones con estabilizador a base de azúcares previamente mencionadas y esto llevar a falla renal. Como limitante del estudio, debido al tamaño de muestra no se logró tener valores estadísticamente significativos, solo se infiere sobre la implicación que se tiene del tiempo de administración con la Enfermedad Renal Crónica. Además de que no estudios en nuestro país con los cuales se pueda realizar dicha comparación.

Conclusión

En este estudio se determinó que los pacientes adultos con inmunodeficiencias humorales en tratamiento con inmunoglobulina humana, tienen una prevalencia elevada de Enfermedad Renal Crónica (51.8%), relacionada con el uso de estabilizadores de tipo azúcares, principalmente D-sorbitol y sacarosa; por lo que es importante mantener un seguimiento estrecho de estos pacientes, especialmente aquellos que tienen un antecedente de más de 5 años de tratamiento con inmunoglobulina, ya que la probabilidad de que hayan usado inmunoglobulinas con dichos estabilizadores es alta, y sería importante tomar medidas que impacten en la evolución de la Enfermedad Renal Crónica y evitar su progresión. Por lo tanto, es recomendable no utilizar de manera crónica inmunoglobulina humana con estabilizadores a base de azúcares por los efectos adversos a nivel renal que pueden presentar. Como limitaciones de este estudio fueron el tamaño de muestra pequeño, por lo que se necesitan más estudios con un número mayor de pacientes para obtener resultados estadísticamente significativos.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se realizó de acuerdo a los lineamientos establecidos en la Declaración de Helsinki, de la Asociación Médica Mundial, en su última revisión, la 64^a, realizada en Brasil en 2013¹⁷, así como respetando y cumpliendo los 3 principios bioéticos básicos de respeto a las personas, justicia y beneficencia, contenidos en el Informe Belmont¹⁸.

Este estudio es de riesgo mínimo, de acuerdo al Artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud, en materia de Investigación, en su última actualización en el año 2014¹⁹.

Es un estudio con valor²⁰ ya que no existen muchos estudios, acerca de efectos adversos de la aplicación de inmunoglobulina en pacientes con inmunodeficiencias primarias humorales en México.

La validez²¹ del estudio recae en que este será sometido al Comité local de Ética Investigación²² del Hospital de Especialidades” Dr. Bernardo Sepúlveda”, del Centro Médico Nacional Siglo XXI; el estudio es de tipo transversal, descriptivo y observacional, se excluyeron a los pacientes que no desearon participar en el estudio.

Se utilizó para medición del grado de Enfermedad Renal Crónica, la depuración de creatinina en 24 horas.

Los pacientes que presentaron algún grado de Enfermedad Renal Crónica, de acuerdo con este estudio, se enviaron a valoración por el servicio de Nefrología del Hospital de Especialidades, para recibir un tratamiento integral.

Para nivel de Enfermedad Renal Crónica, se clasificaron por medio de la fórmula KDOQUI (por sus siglas en inglés fundación nacional del riñón).

Se tomó una muestra de sangre de 3 ml, para determinación de niveles de Creatinina sérica, de acuerdo a la Norma ISO 900089.

El ingreso al estudio se realizó por medio de la Carta de Consentimiento Informado, y previamente a la firma por parte del sujeto, se le explicó de forma clara y precisa el contenido de ella trata y se resolvieron todas las dudas del participante antes de que otorgara su consentimiento.

ANEXOS

ANEXO 1.

PRODUCTOS DE INMUNOGLOBULINAS ACTUALMENTE DISPONIBLES Y SUS PROPIEDADES

Marca	Fabricante/ Distribuidor	Estabilizador	Sodio	Osmolaridad	pH	Concentración IgA
IV						
Kiovig 10%*	Shire	Glicina	No	240-300 mOsmol/kg	4.6- 5.1	Máximo 0.14 mg/ml
Octagam 10%	Octapharma	Maltosa	< 0.03 mmol/L	240 mOsmol/kg	4.5- 5.0	< 0.4 mg/ml
Flebogamma 10%	Grifols	D-Sorbitol	< 3.2 mmol/L	342 +/- 7.2 mOsmol/kg	5.5 +/- 0.1	< 0.003 mg/ml
Tegeline 10%	LFB	Manitol	No	270-330 mOsmol/kg	4.0- 7.4	Máximo 0.022 mg/ml
Higlobin 10%*	CSL Behring	Prolina	< 1 mmol/L	320 mOsmol/kg	4.8	0.025 mg/ml
Octagam 5%	Octapharma	Maltosa	< 0.015 mmol/L	310-380 mOsmol/kg	5.1- 6.0	< 0.2 mg/ml
Flebogamma 5%	Grifols	D-Sorbitol	< 3.2 mmol/L	32 +/- 4.5 mOsmol/kg	5.6 +/- 0.1	< 0.003 mg/ml
Tegeline 5%	LFB	Manitol	No	270-330 mOsmol/kg	4.0- 7.4	Máximo 0.022 mg/ml
Kedrigamma	Kedrion					
Vigam 5%	Meizler	Sacarosa	<160mmol/ L	>240 mOsmol/kg	----- -----	< 100 mcg/ml
Intratec 5%*	Biotest	Glicina	-----	-----	----- -----	1800 mcg/ml
Sandoglobulin 6%	CSL Behring	Sacarosa	-----	690mOsmol /kg	----	Max 40mg/gr de proteína
SC						
Subglobin 16%	Octapharma	<u>Glicina</u>	Presentación: 3.3 gr en 20 ml			

ANEXO 2.

Carta Consentimiento informado:



Instituto Mexicano del Seguro Social
Unidad de Educación, Investigación y políticas de salud
Coordinación de Investigación en Salud

Carta de Consentimiento Informado para participación en protocolos de investigación

Título: PREVALENCIA DE ENFERMEDAD RENAL CRONICA EN ADULTOS CON INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS HUMORALES EN TRATAMIENTO CON INMUNOGLOBULINA

Ciudad de México, Noviembre del 2018

Número de registro: R- 2019- 3601- 023

Justificación y objetivo del estudio: La administración de inmunoglobulina intravenosa ocasiona una disminución transitoria de la cantidad de orina y falla aguda en la función del riñón que se asocia con la administración de inmunoglobulina que contiene un azúcar que se llama sacarosa. La presencia de múltiples y constantes episodios de falla aguda en la función del riñón puede llevar a una falla renal crónica, lo que puede ser malo para el pronóstico de estos pacientes. Existe escasa información en México acerca de la presentación de Enfermedad Renal Crónica en pacientes con Inmunodeficiencias Primarias humorales tratados con inmunoglobulina de manera crónica.

Objetivo. Conocer la prevalencia de enfermedad renal en el uso de inmunoglobulina intravenosa en inmunodeficiencias primaria humoral.

Procedimientos: Se le realizará un estudio para checar la función de su riñón (Depuración de creatinina en orina de 24 horas) en el cual tendrá que recolectar la orina de 24 horas y traerla al laboratorio para determinar la función de su riñón.

Se tomará además una muestra de sangre equivalente a 1 cucharadita (3 ml), para medir unas sustancias llamadas Creatinina sérica y Urea sérica que son los productos de desecho del cuerpo que se eliminan por la orina.

Posibles riesgos y molestias: En algunos casos aparición de un moretón en el sitio de la toma de sangre.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: todos los pacientes que presenten cierto grado de Enfermedad Renal Crónica, recibirán apoyo por parte de un Médico Nefrólogo, para que reciban tratamiento. No obtendrá ninguna remuneración económica al participar en este estudio.

Información sobre resultados: al término del estudio se le informará sobre los resultados obtenidos.

Participación o retiro: la participación en el estudio es voluntaria, usted puede retirarse del estudio en el momento en el que lo desee, sin que esto afecte su atención médica en el instituto.

Privacidad y confidencialidad: sólo el investigador principal, tendrá los datos de los participantes y serán resguardados, los cuales se manejaran a través de un folio.

En caso de colección de material biológico:

No autorizo se tome la muestra.

Sí autorizó que se tome la muestra sólo para este estudio

Sí autorizó que se tome la muestra sólo para este estudio y estudios futuros

Beneficios al término del estudio: conocer el grado de función de su riñón y recibir tratamiento para el mismo, en caso de ameritarlo por un médico especialista en Nefrología.

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

Investigador responsable: Dra. Patricia María O`Farrill Romanillos, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica. 3er piso Consulta externa Hospital de Especialidades, Edificio H, Tel 56 27 69 00 . Extensión 21538

Investigador Asociado: Dr. Ramón Fabricio Luna Mújica, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica. 3er piso Consulta externa Hospital de Especialidades, Edificio H, Tel 56 27 69 00 . Extensión 21538

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a :

Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4to piso. Bloque B de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. Ciudad de México, CP 06720. Teléfono (55)56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto.

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1.
Nombre, dirección, relación y firma.

Testigo 2
Nombre, dirección, relación y firma

ANEXO 3.



**CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA"
ALERGOLOGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
LICENCIA SANITARIA 06AM 006 067**

**PROTOCOLO DE INVESTIGACION: "PREVALENCIA DE ENFERMEDAD RENAL
CRONICA EN ADULTOS CON INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS HUMORALES EN
TRATAMIENTO CON INMUNOGLOBULINA"**

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

DATOS GENERALES:	
NOMBRE:	
NSS:	
SEXO:	
EDAD:	
ESTADO CIVIL:	
ESCOLARIDAD:	
OCUPACION:	
PESO:	
TALLA:	
IMC:	
ENFERMEDADES DIAGNOSTICADAS:	
FECHA DE DIAGNOSTICO DE INMUNODEFICIENCIA:	
FECHA DE INICIO DE ADMINISTRACION DE INMUNOGLOBULINA:	
CARACTERÍSTICAS DE INMUNOGLOBULINA ADMINISTRADA	
CREATININA SERICA:	
UREA SERICA:	
CREATININA EN ORINA DE 24 HORAS:	
PROTEINAS EN ORINA DE 24 HORAS:	
TASA DE FILTRADO GLOMERULAR:	

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Fischer A, Rausell A, What do primary immunodeficiencies tell us about the essentiality/redundancy of immune responses?, *Semin Immunol*. 2018 Apr;(36):13-16.
- 2.- Guo Y, Tian X, Wang X and Xiao Z, Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy. *Front. Immunol*. 2018;(9):1299.
- 3.- Hernández-Martínez C, Espinosa-Rosales F, Espinosa-Padilla SE, Hernández Martínez AR, Blancas-Galicia L. Conceptos básicos de las inmunodeficiencias primarias. *Rev Alerg Méx*. 2016 abr-jun;63(2):180-189.
- 4.- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2018;(38):129-43.
- 5.- Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, Espinosa-Rosales FJ, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders, *J Allergy Clin Immunol Pract*, January/February 2016; 4(1).
- 6.- Ballow, M., Practical aspects of immunoglobulin replacement, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2017;(119): 299-303
- 7.- Kaveri SV, Lecerf M, Saha C, Kazatchkine MD, Lacroix-Desmazes S, Bayry J. Intravenous immunoglobulin and immune response, *Clinical and Experimental Immunology*, 2014 ; (178): 94–96.
- 8.- Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006; (117):S525–S553.
- 9.- Dantal J. Intravenous Immunoglobulins: In-Depth Review of Excipients and Acute Kidney Injury Risk, *Am J Nephrol* 2013;(38):275–284
- 10.- Caress JB, Kennedy BL, Eickman KD, Safety of intravenous immunoglobulin treatment, *Expert Opin. Drug Saf*. 2010; (9):6: 971-79.
- 11.- 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, *Revista Alergia México* 2014;(61):131-140.
- 12.- Gaspar-López A, Miranda-Navales MG, López-Rocha EG, Rodríguez-Mireles KA, Segura-Méndez NH, et al., Estimación de la tasa de filtración glomerular en adultos con inmunodeficiencia común variable tratados con inmunoglobulina intravenosa. ¿Qué fórmula utilizar?, *Revista Alergia México* 2014;(61):45-51.
- 13.- Esid.org [Internet]. ESID Registry - Working definitions for clinical diagnosis of PID. [Actualizado Jan 2019]. Disponible en: <http://www.esid.org>.
- 14.- Srinivasa BT, Alizadehfar R, Desrosiers M, Shuster J, Pai NP, Tsoukasa CM, Adult Primary Immune Deficiency: What Are We Missing?, *The American Journal of Medicine*, 2012 August; 125(8):779-86.
- 15.- Herrod HG, Clinical significance of IgG subclasses, *Curr Opin Pediatr*. 1993;5(6):696.
- 16.- Aucouturier P, Mariault M, Lacombe C, Preud'homme JL, Frequency of selective IgG subclass deficiency: a reappraisal, *Clin Immunol Immunopathol*. 1992;63(3):289.
- 17.- 64ª Declaración de Helsinki de la AMM [en línea] Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2013. URL disponible en: <http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx>
- 18.- Informe Belmont [en línea] Principios y guías éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación, 2003. URL disponible en: <http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx>

- 19.- Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación [en línea], Mexico: Diario Oficial de la Federación, 2014. URL disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>
- 20.- Lolas S F, Quezada A, Pautas Éticas de Investigación en Sujetos Humanos: Nuevas Perspectivas, Chile, Bioética, 2005.
- 21.- Vega P, López R. Ética en la investigación Clínica. *Bioestadística y Epidemiología*. 2014;43(4).
- 22.- Rodríguez e. Comités de evaluación ética y científica para la investigación en seres humanos. *Acta Bioethica* 2004; 10(1)
- 23.- Goudouris ES, Rego Silva AM, Ouricuri AL, Grumach AS, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, et al. II Brazilian Consensus on the use of human immunoglobulin in patients with primary immunodeficiencies, *Einstein (Sao Paulo)*. 2017;15(1):1–16.