



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“ASOCIACIÓN DE INMUNODEFICIENCIAS Y ACIDOSIS TUBULAR  
RENAL EN NIÑOS QUE ACUDIERON A LA CONSULTA EXTERNA DE  
NEFROLOGÍA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**ESPECIALISTA EN**

**PEDIATRÍA**

**PRESENTA:**

**DRA. NAYELY ELIZABETH SANCHEZ BRITO**

**TUTOR:**

**DR. SILVESTRE GARCÍA DE LA PUENTE**



**CIUDAD DE MÉXICO 2017**



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.

**"ASOCIACIÓN DE INMUNODEFICIENCIAS Y ACIDOSIS TUBULAR RENAL EN NIÑOS QUE ACUDIERON A LA CONSULTA EXTERNA DE NEFROLOGÍA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA"**



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



DR. JOSE N. REYES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. SILVESTRE GARCÍA DE LA PUENTE  
TUTOR DE TESIS



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA  
ASESOR METODOLOGICO

## ÍNDICE

I. Resumen .....	4
II. Pregunta de investigación.....	5
III. Marco teórico.....	5
IV. Planteamiento del Problema.....	22
V. Justificación.....	22
VI. Objetivos .....	23
VII. Hipótesis .....	23
VIII. Material y métodos.....	23
IX. Resultados.....	29
X. Discusión .....	31
XI. Conclusiones .....	35
XII. Bibliografía .....	36

# **ASOCIACIÓN DE INMUNODEFICIENCIAS Y ACIDOSIS TUBULAR RENAL EN NIÑOS QUE ACUDIERON A LA CONSULTA EXTERNA DE NEFROLOGIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**Aspirante:** Nayely Elizabeth Sánchez Brito

**Tutor de tesis:** Silvestre García de la Puente

Servicio de Metodología de la Investigación, Instituto Nacional de Pediatría.

## **I. RESUMEN**

**ANTECEDENTES:** Los problemas renales se asocian con baja frecuencia a inmunodeficiencias. La acidosis tubular renal (ATR) es un síndrome caracterizado por acidosis metabólica hiperclorémica por disfunción tubular. Se han descrito algunos casos de asociación de inmunodeficiencias con ATR en niños. Este estudio buscó ésta asociación en la consulta externa del servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría (INP).

**OBJETIVOS:** Buscar la asociación de inmunodeficiencias y ATR, en niños que acudieron al servicio de nefrología del INP.

**MATERIAL Y METODOS:** Estudio descriptivo, prospectivo, transversal. Se incluyeron los niños con inmunodeficiencias y ATR <18 años que asistieron a la consulta externa de nefrología del INP durante 24 meses (Junio 2012- Mayo 2014). Previo consentimiento informado, se aplicó el cuestionario PRIDE (Primary Immunodeficiency Disease Evaluation) para detección de inmunodeficiencias y se tomaron los estudios pertinentes por la clínica de inmunodeficiencias del INP. Las inmunodeficiencias, se describieron en frecuencias y porcentajes. El protocolo fue aceptado por el comité de ética e investigación del INP.

**RESULTADOS:** Asociado a ATR, se encontraron 7 niños con inmunodeficiencia primaria y un niño con SIDA. Edad 16 a 127 meses (mediana 52.6 ). El 75% varones. Edad de inicio de ATR: 1 a 60 meses (mediana 17). Los tipos de ATR: Distal: 5 niños, proximal: 2 y mixta: 1. El rango de bicarbonato sérico al diagnóstico osciló entre 13.6 y 19.5mEq/L (mediana 16.2).

**CONCLUSIONES:** La asociación de inmunodeficiencias en pacientes con ATR pudiera ser un hecho frecuente. Se requieren estudios con mayor muestra para confirmarlo.

**Palabras clave:** acidosis tubular renal, niños, inmunodeficiencia, enfermedad renal, bicarbonato sérico

## II. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación de inmunodeficiencias y acidosis tubular renal?

## III. MARCO TEÓRICO

### A) ANTECEDENTES

#### 1. Definición.

La acidosis tubular renal (ATR) es un síndrome caracterizado por acidosis metabólica hiperclorémica con brecha aniónica normal, debida a disfunción tubular para la regulación del equilibrio ácido base, con función glomerular relativamente normal. De acuerdo a esta definición, se excluyen las acidosis metabólicas secundarias a insuficiencia renal aguda o crónica, aunque algunas causas de acidosis tubular renal, con el tiempo pueden evolucionar a insuficiencia renal.<sup>1</sup>

Esta condición se describió por primera vez en 1935, confirmado como un desorden tubular renal en 1946, y se denominó "acidosis tubular renal" en 1950.

A pesar de que la ATR es una alteración poco frecuente en el mundo, en los últimos años se ha percibido un alarmante sobre-diagnóstico en nuestro país. Esto se debe, probablemente, a errores en la interpretación de la fisiopatología involucrada en los diferentes tipos de ATR, a la falta de detección de la enfermedad primaria causante de la ATR, así como a errores en el diagnóstico.<sup>2</sup>

La asociación de problemas renales con inmunodeficiencias, se ha descrito ocasionalmente.

Las inmunodeficiencias (ID) primarias son un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias muy raras, que comprenden alteraciones en el desarrollo y/o función del sistema inmunitario.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica las inmunodeficiencias en 8 grupos dependiendo del fenotipo característico: 1) ID combinada (afecta linfocitos T y B); 2) ID predominantemente de anticuerpos; 3) otros síndromes; 4) disregulación inmunitaria; 5) defectos en número y/o función de fagocitos; 6) defectos en inmunidad innata; 7) trastornos autoinflamatorios y 8) deficiencias de complemento.<sup>3</sup> Se manifiestan como infecciones recurrentes. Existe un incremento de la susceptibilidad a infecciones en cualquier parte del organismo por alteraciones en la cantidad o calidad de los mecanismos de defensa humoral, celular y/o de barrera. La tabla 1 numera algunos síntomas sugestivos de la existencia de inmunodeficiencias.

**Tabla 1.** Síntomas sugestivos de la existencia de inmunodeficiencias

Síntomas constantes	Síntomas frecuentes	Síntomas ocasionales
Infecciones crónicas recurrentes Gérmenes no habituales Poca respuesta terapéutica Persistencia de una misma localización	Retraso pomdoestatural Infecciones por gérmenes oportunistas Diarrea y/o malabsorción Dermatitis Abscesos Enfermedades alérgicas autoinmunes	Fiebre mantenida Caída retardada del cordón umbilical Artritis / artralgias Periodontitis / estomatitis Adenopatías / hepatosplenomegalia Neoplasias de origen linfático

En la tabla 2 se muestran los grupos y algunos ejemplos representativos de cada uno:

**Tabla 2.** Clasificación de las inmunodeficiencias, con algunos ejemplos de cada grupo<sup>4</sup>.

<b>Tipo de Inmunodeficiencia</b>	<b>Ejemplos representativos</b>
Inmunodeficiencias combinadas	Inmunodeficiencia combinada severa.  Inmunodeficiencia combinada menos severa: síndrome de Hiper IgM, Síndrome de Omenn
Inmunodeficiencias combinadas asociadas a síndromes	Síndrome de Wiskott- Aldrich  Ataxia telangiectasia
Inmunodeficiencia predominantemente de anticuerpos	Inmunodeficiencia común variable.  Deficiencia selectiva de IgA.
Enfermedades por disregulación inmune	Síndrome de Chediak-Higashi. Poliendocrinopatía autoinmune.

Defectos congénitos en número y/o función de fagocitos	Neutropenia cíclica. Enfermedad granulomatosa crónica.
Defectos en inmunidad innata.	Candidiasis mucocutánea crónica.
Enfermedades autoinflamatorias	Fiebre periódica recurrente.
Deficiencias de complemento	Angioedema hereditario.
Fenocopias de inmunodeficiencia primaria	Asociadas con mutaciones somáticas. Asociadas con autoanticuerpos.

Las ID humorales son las más frecuentes (especialmente la deficiencia selectiva de IgA), y suelen ser las menos graves y las que mejor responden a tratamientos inmunoestimulantes.<sup>5</sup> Se trata de una inmunodeficiencia humoral, cuando se afecta solo la producción de anticuerpos; por ejemplo deficiencia selectiva de IgA si afecta únicamente a la producción de anticuerpos IgA; síndrome de Hiper IgM cuando esta afectada la producción e IgA e IgG; y agammaglobulinemia ligada al sexo e inmunodeficiencia común variable cuando están afectadas todas las clases de inmunoglobulinas<sup>5,6</sup>.

Los estudios de frecuencias relativas de las ID primarias han mostrado que la deficiencia de anticuerpos, constituye el 50% del total de las mismas, los defectos celulares el 10%, las deficiencias combinadas de células T y B el 20%, defectos fagocíticos el 18% y los defectos en el complemento el 2%.<sup>4,5</sup> En México, las ID primarias se consideran enfermedades subdiagnosticadas. Con excepción de la deficiencia de IgA, la cual se reporta en uno de cada 300 a 400 nacidos vivos, todas las otras formas de ID primaria son raras, con una prevalencia global de aproximadamente uno por cada 10,000 habitantes.<sup>6</sup>

### **1.1 Asociación entre ATR e inmunodeficiencias.**

Recientemente se describió una elevada frecuencia de ID humorales en 30 niños con ATR, encontrando que el 10% de ellos tenían deficiencia de IgA2 e IgG4.<sup>8</sup> No se conoce si estas alteraciones inmunológicas son temporales y pudieran normalizarse en los pacientes con ATR transitoria. Coincidentemente, la alergia a alimentos que refleja una falla en la tolerancia inmunológica y que en la mayoría de pacientes se supera con la edad, se encuentra con elevada frecuencia en los pacientes con inmunodeficiencia de IgA.<sup>6</sup>

En caso de sospecha, de alguna inmunodeficiencia asociada debe aplicarse el cuestionario PRIDE (Primary Immunodeficiency Disease Evaluation), que ya ha sido validado en México y es usado para la detección oportuna de inmunodeficiencias.<sup>7</sup> El diagnóstico debe ser confirmado con los estudios paraclínicos pertinentes para cada entidad.

## **2. Epidemiología**

La Acidosis Tubular Renal es una enfermedad renal de muy baja prevalencia en cualquier población.

En México se desconoce la frecuencia de ATR, principalmente debido a la falta de un registro de enfermedades renales. En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), se encontró una frecuencia de 88 pacientes diagnosticados por año, representando el 1.25% de los pacientes que acuden a la consulta externa del INP. También se reportó en el INP una frecuencia de 35 casos por cada 10,000 expedientes.<sup>8</sup>

Cabe señalar que, con excepción de la enfermedad poliquística, las enfermedades renales hereditarias son poco frecuentes con una incidencia  $< 5:10,000$ .<sup>2</sup>

La ATR hereditaria es aún más infrecuente. En países europeos, por ejemplo España, con una población de 47 millones de habitantes, sólo se tienen registrados seis casos de ATR distal (ATRd) hereditaria. En la mayoría de los países europeos la incidencia es también poco frecuente. Los estudios genéticos estiman una relación de aproximadamente 1 caso por millón de habitantes en el Reino Unido y en Francia. La población con ATRd se concentra en los inmigrantes de origen árabe.<sup>9</sup> Aún así, la información epidemiológica es de escasa utilidad si no se define la metodología empleada para lograr el diagnóstico.

En México, se desconoce la prevalencia de las inmunodeficiencias primarias. En tanto, en Estados Unidos la fundación para inmunodeficiencias estima que aproximadamente hay 250,000 personas con alguna inmunodeficiencia primaria, la mayoría son casos en relación a deficiencias de anticuerpos; se calcula que la prevalencia es de 5 casos por cada 100,000 habitantes.<sup>10</sup>

### **3. Clasificación.**

La ATR se divide en dos grandes grupos, según el segmento tubular afectado: **ATR tipo I o distal (ATRd)** cuando no ocurre la excreción de hidrogeniones y, por lo tanto, la reabsorción tubular renal de  $\text{HCO}_3^-$ , lo que conduce a acidosis metabólica crónica. El defecto se localiza en el túbulo conector, el colector inicial y el colector cortical y medular externo. Es el tipo más frecuente en niños.

Existen dos variantes de la ATR distal; ATR tipo III en la que existe una combinación de defectos de reabsorción de bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) tanto en el túbulo proximal como distal que se acompaña de pérdidas elevadas de

bicarbonato por la orina; y ATR tipo IV en la que existe hiperkalemia debido a la resistencia del efecto de la aldosterona o a un déficit de esta hormona. <sup>11</sup>

**La ATR tipo II o proximal (ATR<sub>p</sub>)** se caracteriza por una reducción en la reabsorción de bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) en el túbulo proximal, y causa bicarbonaturia y disminución del bicarbonato sérico.<sup>1</sup> El defecto puede ser único, que sólo involucra la reabsorción de bicarbonato o puede ser parte de una disfunción tubular proximal generalizada, lo que se denomina síndrome de Fanconi, en el que existe además, glucosuria, hiperaminoaciduria e hiperfosfaturia; esta última causa hipofosfatemia y raquitismo.<sup>1</sup>

## **4. Etiología**

### **4.1 Acidosis tubular renal proximal (ATR<sub>p</sub>)**

Se produce por un defecto en la reabsorción del bicarbonato filtrado. Según la etiología, la ATR<sub>p</sub> se clasifica de la manera siguiente:

#### **A. Primaria o aislada**

Clínicamente se presenta solo con bicarbonaturia, sin otras alteraciones urinarias. Puede ser esporádica o genética que se transmiten en forma autosómica dominante o recesiva. Las enfermedades hereditarias más frecuentes que se manifiestan con ATR<sub>p</sub> son las siguientes:

- a) ATR<sub>p</sub> con retardo mental y alteraciones oculares
- b) Deficiencia de la enzima piruvato-carboxilasa

c) Enfermedades mitocondriales

## B. Secundaria

Como su nombre lo indica, se presenta asociada con otras enfermedades, puede manifestarse como un defecto único en la reabsorción de bicarbonato o ser parte de una disfunción tubular proximal generalizada que además de la bicarbonaturia, existe hiperfosfaturia, glucosuria e hiperaminoaciduria lo que se conoce como síndrome de Fanconi.

Otras causas de ATR secundaria son: síndrome nefrótico crónico, pos trasplante renal, medicamentos como Acetazolamida, aminoglucósidos, cisplatino y topiramato, y síndrome de Sjögren.

### **4.2 Acidosis tubular renal distal (ATRd)**

Se relaciona a un defecto en la acidificación urinaria distal con presencia de pH urinario elevado (>5.5 en acidosis metabólica sistémica)

A. Primaria: Se presenta principalmente en niños pequeños y puede ser esporádica o hereditaria.<sup>12</sup>

B. Secundaria: Vasculitis (síndrome de Sjögren, lupus eritematosos sistémico), enfermedad de Fabry, osteopetrosis, hepatitis crónica activa, cirrosis hepática, anemia de células falciformes, hipertiroidismo, desnutrición, pielonefritis crónica, trasplante renal; administración de medicamentos como anfotericina B, litio, analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, topiramato.

C. Hereditaria: Mutaciones en dos de las subunidades de la ATPasa vacuolar, proteína transportadora de hidrogeniones, regulada por la aldosterona; y en el intercambiador de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>/Cl<sup>-</sup>, AE1 que lleva a cabo la reabsorción del HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> hacia el espacio intersticial y los vasos sanguíneos.<sup>13</sup>

### **4.3 Acidosis tubular renal tipo 4**

Se relaciona con falla en la amoniogénesis, deficiencia o resistencia a la aldosterona.

A. Hipoaldosteronismo primario, secundario o de origen genético

B. Pseudohipoaldosteronismo primario, secundario o genético

C. Alteraciones en la producción de aldosterona, como en la insuficiencia suprarrenal, por el uso de  $\beta$ -bloqueadores, inhibidores de síntesis de prostaglandinas, bloqueadores de canales de calcio.

D. Hipoaldosteronismo hiporreninémico congénito, que con mayor frecuencia se presenta con la hipoplasia suprarrenal congénita por deficiencia de la 18 o 21-hidroxilasa, o adquirido, como ocurre en el lupus eritematoso diseminado, síndrome de Sjögren, crioglobulinemia mixta, amiloidosis, nefrolitiasis, nefropatía por IgA.

E. Medicamentos como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, espironolactona, analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de calcineurinas.

### **5. Diagnostico.**

La sospecha de ATR se basa en la presentación clínica y se corrobora con los datos de laboratorio en presencia de acidosis metabólica hiperclorémica.

La ATR proximal se manifiesta habitualmente desde lactantes, principalmente con retraso del crecimiento, lo cual comúnmente se relaciona con la menor ingesta dietética por la presencia de hiporexia, náuseas y vómitos persistentes con tendencia a cuadros de deshidratación y raquitismo. Es frecuente la presencia de poliuria.<sup>15</sup>

En la ATRp secundaria a enfermedades sistémicas suelen predominar los síntomas de la enfermedad sistémica y, generalmente, se acompaña de múltiples defectos de reabsorción tubular proximal.

**5.1 Cuadro clínico.** El signo predominante es la detención del crecimiento manifestado por disminución en la ganancia de peso y talla; otros síntomas son vómito, muchas veces asociado a reflujo gastroesofágico, anorexia, constipación, poliuria, polidipsia, propensión a la deshidratación con cuadros gastrointestinales intercurrentes. Los lactantes tienen retraso en el desarrollo y en la dentición.

Otros datos clínicos dependen de las anormalidades bioquímicas asociadas; en caso de acompañarse de hipokalemia, hay hipotonía muscular progresiva. El raquitismo es una manifestación temprana en la ATR del síndrome de Fanconi y tardía en la ATRd; la nefrocalcinosis o la nefrolitiasis ocurren en la ATRd y rara vez en la ATRp.

La historia clínica debe incluir los antecedentes familiares pues muchas causas primarias o secundarias son hereditarias. Algunas causas hereditarias se deben a síndromes genéticos como el de Silver Russell. En la historia se debe investigar si la ATR es secundaria a ingesta de medicamentos.

La exploración física puede sugerir una alteración genética o una malformación renal si existen alteraciones de los pabellones auriculares, de la columna lumbosacra, de los genitales o masas renales; o bien, hemihipotrofia facio corporal, cara triangular, clinodactilia de quintos dedos y otras dismorfias.

## 5.2 Estudios de laboratorio y gabinete:

- **Gasometría:** es el examen más importante para confirmar el diagnóstico. Existe una acidosis metabólica, pues la causa primaria del trastorno ácido base es el descenso del bicarbonato; la presión parcial de dióxido de carbono (PCO<sub>2</sub>) se encuentra reducida como compensación respiratoria; el pH es bajo o normal, lo que depende de la severidad de la acidosis. Es recomendable utilizar una gasometría venosa para la determinación de HCO<sub>3</sub>, considerando los ajustes pertinentes de acuerdo a la edad y a la altura del nivel del mar. Para realizar el diagnóstico de acidosis metabólica se recomienda tomar como referencia los siguientes valores de HCO<sub>3</sub> sérico por edad: <2 años de edad: < 18mEq/l; de 2 a 5 años de edad: < 19 mEq/l y en niños > 5 años: <20 mEq/l.

- **Electrolitos séricos:** El sodio, suele ser normal, o puede ser bajo en la ATR hiperkalémica asociada a hipoadosteronismo o a insuficiencia suprarrenal. La cifra de potasio, usualmente es normal en la ATRp sin tratamiento, bajo en la ATRd clásica y alto en las ATR tipo IV o hiperkalémica. Al evaluar el potasio plasmático debe tomarse en cuenta que en acidosis, se eleva debido a que difunde al espacio intracelular en intercambio con hidrógeno. El Cloro se encuentra alto, lo que caracteriza a las ATR hiperclorémicas.

El calcio y fósforo generalmente son normales, salvo en el síndrome de Fanconi en el que el fósforo está disminuido, el calcio es normal o ligeramente. Cuando disminuye mucho la filtración glomerular, puede haber hipocalcemia e hiperfosfatemia.

- **Brecha aniónica (Anion gap).** Representa los aniones no medibles. Se obtiene por la fórmula:  $AG = Na - (Cl + HCO_3)$ . Normalmente es de  $12 \pm 4$  mEq. En la ATR es normal lo que permite diferenciarla de las acidosis por acúmulo de diferentes ácidos orgánicos en los que aumentan sus aniones acompañantes como en la acidosis láctica, diabética o urémica.

- **Examen general de orina:** en condiciones normales el pH de la orina es ácido (5.5) y la densidad urinaria, mayor de 1.020. Con algunas excepciones, el pH urinario permite diferenciar el tipo de acidosis. En la ATRp, si el bicarbonato sérico está en el umbral o por abajo del mismo, el pH urinario es de 5.5; cuando se da tratamiento con bicarbonato, el pH aumenta en proporción al bicarbonato sérico debido a la bicarbonaturia; es decir, en acidosis el pH urinario es ácido y cuando el bicarbonato alcanza cifras normales, el pH es alcalino (mayor de 7). En la ATRd, el pH urinario es mayor de 6 y usualmente mayor de 7 independientemente del nivel de bicarbonato sérico debido a la disminución en la excreción de ácido. En la ATRd hiperkalémica, el pH urinario generalmente es menor de 5.5 en acidosis y mayor de 6 con HCO<sub>3</sub> normal. La densidad urinaria puede ser baja si la ATR es secundaria a nefritis intersticial, a nefropatía obstructiva, síndrome de Fanconi o cuando existe nefrocalcinosis. El sedimento urinario puede mostrar cristales de oxalato o fosfato de calcio debido a hipercalciuria.

- **Bicarbonato urinario:** En condiciones normales, con bicarbonato plasmático normal o disminuido, prácticamente todo es reabsorbido y no aparece en la orina o se excreta una pequeña cantidad.

Un índice para valorar su excreción, mide la fracción excretada de bicarbonato (FeHCO<sub>3</sub>) y la relaciona con la filtración glomerular.

Se usa la siguiente fórmula:

$$\text{FeHCO}_3 = \frac{\text{U/P de HCO}_3}{\text{U/P de creatinina}} \times 100$$

U = Concentración urinaria

P = Concentración plasmática

Normalmente es menor de 2%. En la ATRp con bicarbonato plasmático inferior al umbral también es menor a 2%, pero cuando es más alto se eleva a más de 15% con bicarbonato plasmático normal o alto. En la ATD clásica es de 3 a 5% y en la tipo III, entre 5 y 10%.

- **Brecha urinaria (Anión gap urinario):** El Na, K y Cl urinarios se usan como método indirecto para medir la excreción de amonio en la orina. Dado que el amonio es un catión, se excreta acompañado de un anión, principalmente, Cl<sup>-</sup>; éste refleja indirectamente la excreción de amonio. El índice utilizado es el llamado anion gap urinario que se obtiene por la siguiente fórmula:

$$\text{Brecha urinaria (Anión gap)} = (\text{Na} + \text{K}) - \text{Cl}$$

Si el resultado es una cifra negativa, es decir, el Cl mayor que la suma de Na y K, indica una excreción suficiente de amonio; por el contrario si el valor es positivo en presencia de acidosis metabólica, indica menor excreción y por consiguiente, la causa de la acidosis. Su disminución puede deberse a uno de dos factores: defectos en su producción o defectos en su transferencia a la orina final.

La producción de amonio disminuye cuando se reduce la filtración glomerular (insuficiencia renal) o por inhibición de la amoniogénesis inducida por hiperkalemia. La transferencia de amonio puede alterarse por tres factores: a) Disminución de la absorción de amonio en el asa de Henle debido a hiperkalemia o deficiencia de aldosterona; b) alteración en el sistema multiplicador de contracorriente como en las nefritis intersticiales; c) disminución de la secreción de hidrogeniones por alteraciones en las bombas secretoras de hidrógeno, por defectos de voltaje o por alteraciones de permeabilidad.

La excreción urinaria de Na y de K está regulada por distintos factores. En general, en la ATRd clásica y en la que se acompaña de pérdida de bicarbonato, el Na y el K urinarios se encuentran elevados; en cambio en la ATR hiperkalémica, la excreción de K está disminuida. La excreción de Na está aumentada en casos de ATR hiperkalémica debida a insuficiencia suprarrenal, a hipoaldosteronismo o a pseudohipoaldosteronismo.

El calcio permite saber si existe hipercalciuria que es frecuente en la ATRd y es causa de nefrocalcinosis. La calciuria es una guía para valorar la eficacia del tratamiento, ya que desaparece al corregir la acidosis.

El fósforo urinario se determina para valorar si no está elevada su excreción como en el síndrome de Fanconi. El índice más utilizado es el porcentaje de reabsorción tubular de fosfato, con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ reabsorción tubular de fosfato} = \frac{\text{U/P de fósforo}}{\text{U/P de creatinina}} \times 100$$

Normalmente es mayor de 85%; en caso contrario, indica hiperfosfaturia.

- **Ultrasonido renal:** Se efectúa para descartar ATR secundaria a uropatía o malformación renal. Si muestra alteración se complementa con cistouretrografía miccional y urografía excretora. También es útil para detectar nefrocalcinosis.

- **Radiografía de huesos largos y edad ósea.** Se efectúan en caso de que sospeche desmineralización ósea y para valorar el crecimiento.<sup>16</sup>

- **Pruebas especiales:** No se realizan rutinariamente ya que son laboriosas y requieren una metodología especial, estas son la determinación del Tm de bicarbonato, la medición de la capacidad de acidificación renal y la determinación de la pCO<sub>2</sub> urinaria en orina alcalina. En el Servicio de Nefrología del INP se ha propuesto como prueba diagnóstica, en los pacientes sin tratamiento alcalinizante, la colección urinaria en orina de 2 horas, con la determinación simultánea en sangre y orina de pH, bicarbonato, sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo y creatinina. Esta prueba, sirve tanto para el diagnóstico de ATR como para diferenciar el tipo de que se trate, de acuerdo a los signos resumidos en la tabla 3.<sup>17</sup>

El diagnóstico de ATR se efectúa con la presencia de acidosis metabólica con anion gap normal sin una causa sistémica que la explique. En cuanto al tipo de ATR, se efectúa mediante una combinación de todos los datos referidos anteriormente, como se muestra en la tabla 3. Es importante comentar que este diagnóstico debe efectuarse cuando el niño se encuentra en acidosis ya que si el bicarbonato plasmático es normal por efectos del tratamiento, los datos encontrados se superponen.<sup>18</sup>

**Tabla 3.** Diferentes tipos de acidosis tubular renal.

<b>HCO<sub>3</sub> PLASMÁTICO BAJO</b>				
PARAMETRO	ATP	ATD	ATRd CON PERDIDA DE HCO <sub>3</sub>	ATRd HIPERKALEMICA
K plasmática	NI o bajo	Bajo	NI o bajo	Alto
K Urinario	NI o alto	Alto	Alto	bajo
pH urinario	< 5.5	>6	>6	< 5.5
Anión gap urinario	Neg. o Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
FE HCO <sub>3</sub>	<2%	<5%	<10%	<5%
Ca Urinario	NI	Alto	Alto	NI o alto
Amonio Urinario	NI	Bajo	Bajo	bajo

## 6. Diagnostico diferencial

Se debe realizar diagnostico diferencial con otras patologías más comunes que cursan con falla de medro incluyendo endocrinas, genéticas, neurológicas, insuficiencia renal y mitocondriopatías, entre otras.

## 7. Tratamiento.

El tratamiento es de dos tipos, en primer lugar el etiológico de acuerdo a la causa del síndrome de ATR, y en segundo lugar, el sintomático, encaminado a corregir las alteraciones metabólicas mediante la administración de soluciones

alcalinizantes a la dosis necesaria para mantener el bicarbonato plasmático normal, sin embargo tienen el inconveniente del sabor desagradable y que cuando se excede de la dosis o no lo requieren ya sea por un diagnóstico equivocado o que desapareció el trastorno, pueden producir alcalosis metabólica y/o sobrecarga de volumen.<sup>19</sup>

El tratamiento de la acidosis tubular renal depende del tipo de acidosis y de la etiología. El objetivo del tratamiento es corregir la acidosis y otras alteraciones hidroelectrolíticas y bioquímicas que pudiesen acompañar a la acidosis, con lo cual se logra mejorar el crecimiento y prevenir el desarrollo de nefrocalcinosis. El tratamiento alcalinizante se logra con la administración de citratos o con bicarbonato de manera que se alcance a compensar la producción endógena de hidrogeniones y se incremente el bicarbonato sanguíneo a las cifras normales para la edad.<sup>20</sup>

Los efectos adversos más frecuentes del tratamiento son en la vía gastrointestinal, incluyendo meteorismo, malestar estomacal, náusea, vómitos y diarrea.

## **8. Complicaciones.**

Se deben principalmente al retraso en el diagnóstico y tratamiento apropiados, tanto el sindromático, como de la enfermedad causante de la ATR. Las más importantes son retraso del crecimiento y desarrollo, desmineralización ósea, nefrocalcinosis, hipotonía o parálisis muscular y progresión a IRC como consecuencia de la nefrocalcinosis o de la enfermedad original que no haya sido tratada.<sup>1</sup>

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Recientemente se describió en estudios de muestras pequeñas una frecuencia elevada de inmunodeficiencias humorales en niños con ATR. El presente estudio se efectuó para conocer la frecuencia de la asociación entre ATR e inmunodeficiencias en niños con ATR.

#### **V. JUSTIFICACIÓN**

La acidosis tubular renal (ATR) es un síndrome caracterizado por acidosis metabólica hiperclorémica por disfunción tubular. Se presentan con baja frecuencia en la edad pediátrica, se desconoce exactamente, su frecuencia. Se calcula una probabilidad de 0.6 casos por 100 000 nacidos vivos.

Los problemas renales se asocian con baja frecuencia a inmunodeficiencias. En nuestro país se desconoce la incidencia de ATR, principalmente debido a la falta de un registro de enfermedades renales, además existen pocos estudios que demuestren una asociación con inmunodeficiencias.

Con muy poca frecuencia se han descrito problemas renales asociados a inmunodeficiencias en niños.<sup>21</sup> Se ha descrito una elevada frecuencia de ID humorales en 30 niños con ATR, encontrando que el 10% de ellos tenían deficiencia de IgA2 e IgG4.<sup>21</sup>

Por lo cual es importante conocer cuál es la frecuencia de inmunodeficiencias asociadas a padecimientos renales, específicamente ATR. Si esta asociación es cierta, se podrían realizar estudios de laboratorio pertinentes para descartar el diagnóstico y se podría prescribir el tratamiento adecuado a tiempo para evitar las complicaciones. Este estudio buscó esta asociación en niños de la consulta externa del servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría (INP).

## **VI. OBJETIVOS**

### **A) Objetivo general**

Buscar la asociación de inmunodeficiencias y ATR en niños.

### **B) Objetivos específicos**

Describir cuales son las inmunodeficiencias más comúnmente asociadas a acidosis tubular renal, en pacientes de nuestro instituto.

Describir los aspectos clínicos más relevantes de la acidosis tubular renal.

Revisar y definir cuáles son los estudios de laboratorio y gabinete que debe solicitar el médico para corroborar el diagnóstico de acidosis tubular renal.

Revisar las gasometrías en los expedientes para constatar que el diagnóstico inicial de acidosis tubular, se hubiera realizado de acuerdo con los criterios actuales de diagnóstico.

## **VII. HIPOTESIS**

La frecuencia de inmunodeficiencias es elevada en niños con ATR en relación a la población general.

## **VIII. MATERIAL Y METODO:**

### **A) DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Estudio Observacional, prospectivo, transversal, descriptivo.

### **B) POBLACIÓN:**

#### **a. Población objetivo:**

Todos los niños con diagnóstico de acidosis tubular renal.

**b. Población elegible:**

Niños vistos en la consulta externa de nefrología del Instituto Nacional de Pediatría del 1º de Junio de 2012 al 31 de mayo del 2014.

**C) CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

**a. CRITERIOS DE INCLUSION:**

1. Menores de 18 años
2. Cualquier sexo
3. Diagnostico de acidosis tubular renal

**b. CRITERIOS DE EXCLUSION:**

1. Niños con acidosis tubular renal con síndrome de Fanconi.
2. Niños con insuficiencia renal crónica (Grados III a VI de daño renal)
3. Niños con Enfermedad hepática.

**D) MUESTREO:**

Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de ATR que acudieron al servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría durante el tiempo del estudio y que cumplieron con los criterios de selección.

**E) CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

Para las inmunodeficiencias, dada la baja frecuencia de éstas enfermedades, no se hizo cálculo el tamaño de muestra, se decidió incluir a todos los niños con ATR e ID que acudieron al servicio.

## F) VARIABLES:

Las variables con sus definiciones conceptuales, tipo de variable y escala de medición, incluidas en el estudio se describen en la tabla 4.

**TABLA 4.** variables:

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICION CONCEPTUAL</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>ESCALA</b>
Edad actual en meses	Tiempo en meses que una persona ha vivido desde que nació.	Cuantitativa continua	meses
Sexo	Conjunto de características fenotípicas que distinguen al hombre de la mujer.	Nominal categórica	0= Femenino 1= Masculino
Edad al diagnóstico en meses	Edad en que se detectó la ATR	Cuantitativa continua	meses
Motivo de consulta	Causa o síntoma clínico por el cual los pacientes acudieron a la consulta de nefrología.	Nominal categórica	1=peso y/o talla bajos 2= problemas congénitos 3=acidosis, hiperventilación deshidratación
Causa de ATR	ATR idiopática, o secundaria a alguna patología. Causa o síntoma clínico por el cual los pacientes acudieron a la consulta de nefrología.	Nominal categórica	0=primaria 1=secundaria

Hermano con ATR	Determinar si la enfermedad sigue un patrón hereditario	Nominal categórica	1 = Si 0 = No
Niveles de bicarbonato al diagnóstico	Los valores de bicarbonato sérico en mEq/L	Cuantitativa continua	mEq/L
Nefrocalcinosis	Depósitos de calcio en el tejido renal	Nominal categórica	1 = Si 0 = No
Infecciones respiratorias de repetición	Ocurrencia de catarros, sinusitis u otitis al menos 6 veces por año.	Nominal categórica	1 = Si 0 = No
Inmunodeficiencia	Alteración de los mecanismos de defensa que favorecen las infecciones de repetición por patógenos poco comunes.	Nominal categórica	0= no 1=hipogama-globulinemia transitoria 2=combinada severa 3=secundaria a HIV 4=hiper IgM 5=deficiencia de IgA 6=Wiskott-Aldrich
Remisión de la acidosis tubular renal	Normalización de los niveles de bicarbonato sin la administración de terapia alcalinizante	Nominal categórica	1 = Si 0 = No
Edad de remisión de la acidosis tubular renal	Tiempo en meses de vida al cual se presentó la remisión	Cuantitativa continua	Meses

## **G) DEFINICIONES OPERACIONALES DE LAS VARIABLES.**

- **CAUSA DE ATR:** Primaria: si no se encontró alguna causa que la explicara. Comorbilidad asociada, si se identificó otra condición patológica además de la ATR, que no favorecen su aparición. Secundaria: si se asoció a algún padecimiento que la explique.

- **INFECCIONES RESPIRATORIAS DE REPETICIÓN:** Cuando un paciente presenta más de 6 episodios anuales de infecciones respiratorias altas.<sup>35</sup>

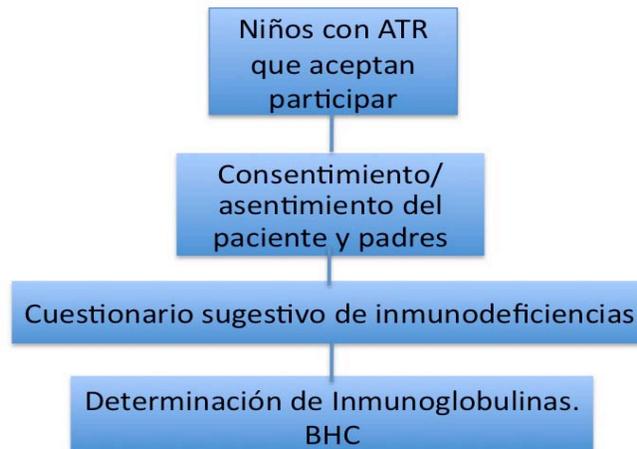
- **NEFROCALCINOSIS:** Es la presencia de depósitos de calcio en el tejido renal, ocasionado por altos niveles de calcio en sangre o en orina, detectado por ultrasonido y que puede aparecer en algunos pacientes con ATR, ya sea al inicio o durante la evolución.<sup>22</sup>

## **H) DESCRIPCION GENERAL DE ESTUDIO:**

A todos los pacientes que acudieron al servicio de nefrología del INP con diagnóstico de ATR y que aceptaron participar en el estudio y firmaron las Cartas de Consentimiento Informado y Asentimiento Informado en caso de que fueran igual o mayores de 12 años, se les aplicó la escala PRIDE para buscar datos sugestivos de inmunodeficiencia.

En los niños en quienes por clínica y cuestionarios se sospechó inmunodeficiencia humoral, se realizó determinación de inmunoglobulinas séricas (figura 1).

**Figura 1.**



Se incluyeron los niños con ATR e inmunodeficiencias menores de 18 años que asistieron a la consulta externa del servicio de nefrología del INP durante un periodo de 24 meses (Junio 2012- Mayo 2014).

El diagnóstico de ATR se estableció, si habiendo descartado otras causas de acidosis metabólica se cumplían los siguientes criterios: pH sanguíneo  $\leq 7.37$ , brecha aniónica  $\leq 18$ , con valores de bicarbonato de: 1) niños menores de 2 años de edad:  $<18$  mEq/L; 2) niños de 2 a 5 años de edad:  $<19$  mEq/L, y 3) niños mayores de 5 años:  $<20$  mEq/L.<sup>15</sup> Todos los pacientes con cifras intermedias, no fueron incluidos.

Previo consentimiento informado, se aplicó el cuestionario PRIDE (Primary Immunodeficiency Disease Evaluation)<sup>7</sup> para detección de inmunodeficiencias y en quienes se sospechó se tomaron los estudios pertinentes en la Clínica de Inmunodeficiencias del INP. Algunos niños que acudieron a valoración por la consulta externa de Nefrología, ya tenían establecido el diagnóstico. Las inmunodeficiencias, se describieron en frecuencias y porcentajes. El protocolo fue aceptado por el comité de ética e investigación del INP.

## **I) ANALISIS ESTADISTICO:**

Las causas de ATR y la frecuencia de inmunodeficiencias, se resumieron con frecuencias y porcentajes.

## **IX. RESULTADOS:**

Durante un periodo de 24 meses se interrogaron a los padres de los pacientes con acidosis tubular renal que acudieron a la consulta externa del servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría. Se incluyeron 414 pacientes, constituyendo la ATR el 18.7% del total de la consulta del servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría.

Los niños afectados tenían una edad entre 7 y 204 meses y una mediana de 57.5 meses. Los tipos de ATR encontrados fueron: Distal en 196 niños (47.3%), proximal en 72 (17.4%), mixta en 21 (5.1%) y no determinado en 125 (30.2%).

El género predominante en forma global fue el masculino 222 (53.6%), siendo en la ATR distal el 56.6% hombres y en la mixta 57.1%. En la ATR proximal y en el grupo no determinado, no hubo diferencias de género. La edad de inicio de la ATR presentó un rango entre 1 y 96 meses, con una mediana de 12 meses. El bicarbonato sérico en el momento del diagnóstico fluctuó entre 10.1 y 20.9 , con una mediana de 18.5mEq/L.

El principal motivo de sospecha de ATR (primera consulta o interconsulta al servicio de nefrología) fue: peso y/o talla baja en 329 (79.5%); datos clínicos de acidosis como hiporexia, vómitos incoercibles, deshidratación, hipotonía, polipnea, infecciones urinarias de repetición o poliuria en 44 (10.6%); y en 41(9.9%) se realizó el diagnostico por prueba de escrutinio por sospecha.

Inicialmente se encontraron 14 casos con diagnóstico de inmunodeficiencia y ATR, sin embargo, aunque este Instituto es un centro de referencia para inmunodeficiencias, nos llamó la atención que había 14 casos con esta asociación que no había sido reportada previamente por lo que necesitábamos revisar nuevamente los expedientes para constatar que el diagnóstico inicial de acidosis tubular renal, se hubiera realizado de acuerdo con los criterios actuales para diagnóstico de acidosis tubular, de acuerdo a la guía de práctica clínica publicada por el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), Diagnóstico y tratamiento de la acidosis tubular renal en pacientes pediátricos SS-255-16 <sup>14</sup>.

Después de la revisión, se encontró una asociación de ATR e inmunodeficiencia en 8 niños, de los cuales 7 niños tenían una ID primaria y un niño con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Las ID primarias identificadas fueron: hipogamaglobulinemia transitoria de la infancia en dos niños; y un niño afectado con cada una de las siguientes inmunodeficiencias: deficiencia selectiva de IgA, inmunodeficiencia común variable (IDCV), inmunodeficiencia combinada severa (IDCS), síndrome de hiper IgM y síndrome de Wiskott- Aldrich (W-A). (Tabla 5)

En el grupo de ATR primaria, se encontró algún tipo de inmunodeficiencia en el 1.9% de los pacientes incluidos (8), siendo: hipogamalgobulinemia transitoria en 2 pacientes (0.5%), inmunodeficiencia combinada severa en un paciente (0.2%), síndrome de hiperIgM en un paciente (0.2%), Wiskott- Aldrich en un paciente (0.2%), inmunodeficiencia común variable en un paciente (0.2%) y deficiencia selectiva de IgA en un paciente (0.2%), finalmente en un paciente se asoció a síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (0.2%).

**Tabla 5.** Características de los pacientes encontrados con una asociación de inmunodeficiencias y ATR.

Edad (meses)	Género	Inmunodeficiencia	pH	pCO2	HCO3	Na	K	Cl	Anion GAP	Tipo de ATR
32	Masculino	Inmunodeficiencia combinada severa	7.38	23	13.6	138	4.5	112	12.4	Distal
43	Masculino	Síndrome de Wiskott- Aldrich	7.41	22.4	14.1	135	4.1	114	6.9	Proximal
31	Masculino	Síndrome de Hiper IgM	7.35	27	16.8	140	4,8	117	6.2	Distal
38	Masculino	Inmunodeficiencia común variable	7.36	28	18.9	137	5	111	7.1	Distal
16	Masculino	Deficiencia selectiva de IgA	7.4	25	15.8	142	4	113	13.2	Proximal
32	Femenino	Hipogammaglobulinemia transitoria	7.42	28	18.5	141	5	112	10.5	Distal
27	Femenino	Hipogammaglobulinemia transitoria	7.36	24	17.1	135	4.8	112	5.9	Distal
48	Masculino	Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida	7.35	23.9	13.8	138	5	113	11.2	Mixta

## X. DISCUSION:

La acidosis tubular renal es un síndrome caracterizado por acidosis metabólica hiperclorémica, secundario a disfunción tubular.<sup>1</sup> No se conoce su frecuencia en México. Mientras algunos autores opinan que está sobre diagnosticada;<sup>2</sup> otros afirman que pudiera estar subdiagnosticada.<sup>9</sup>

El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), que es un gran hospital de tercer nivel que es centro de referencia con un área de influencia aproximada de 18 millones.<sup>23</sup> Se incluyeron un total de 414 niños. La ATR constituyó el 18.7% del total de la consulta del servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría, lo que sugiere que es un padecimiento frecuente.

La ATR se manifiesta generalmente antes de los primeros tres años, aunque puede manifestarse en las primeras semanas de vida. El presente estudio incluyó niños entre 7 y 204 meses (mediana 57.5), siendo la edad de inicio entre 1 y 96 meses, (mediana 12 meses). En cuanto al género, se ha descrito mayor incidencia de ATR proximal en hombres y de ATR distal en mujeres.<sup>24</sup> Nuestros hallazgos fueron diferentes encontrando predominio de hombres en el tipo distal y mixto, sin encontrar diferencias de género en el grupo proximal.

Los valores de bicarbonato sérico ( $\text{HCO}_3$ ), es el examen más importante para confirmar el diagnóstico.<sup>1,18</sup> En el presente estudio, se consideraron valores de bicarbonato menores de 20mEq/l en más de una determinación, obtenidos por gasometría, la cual ofrece valores más fidedignos que otros métodos de determinación.<sup>1, 15</sup>

Entre las manifestaciones frecuentes se encuentran: retraso en el crecimiento, vómitos, poliuria, deshidratación y nefrocalcinosis.<sup>8,25</sup> En el presente estudio el principal motivo de sospecha de ATR fue: peso y/o talla baja en el 79.5%; datos clínicos de acidosis como hiporexia, vómitos incoercibles, deshidratación, hipotonía, polipnea o poliuria en el 10.6%; y en el 9.9% se realizó el diagnóstico por prueba de escrutinio por sospecha, ya fuera por hermano con ATR o malformaciones renales que condicionaran uropatía obstructiva. En un estudio reciente realizado en el servicio de Nefrología del INP, en 43 niños con ATR primaria,<sup>26</sup> se encontró que el 93% acudieron por peso bajo; 86% por desaceleración del crecimiento y 88.3% por falta de apetito, cifras ligeramente mayores a las encontradas ahora.

La ATR es una enfermedad heterogénea de patogénesis desconocida, que comprende varios subtipos y múltiples causas, muchas de ellas hereditarias.<sup>2</sup> Puede afectar la reabsorción o secreción de iones, siendo distal (tipos I, III y IV) o proximal (tipo II) dependiendo en que segmento tubular se localiza el defecto.<sup>10,40</sup>

Este estudio mostró una mayor frecuencia de ATR distal (46.4%), lo cual ya ha sido descrito por otros autores.<sup>8, 25, 27</sup>

De acuerdo a su origen, la ATR puede ser primaria o secundaria. Los casos primarios se deben a defectos genéticos en el transporte de iones.<sup>18</sup> La mayor parte de los casos de ATR en niños son idiopáticos,<sup>11, 23</sup> coincidiendo con los hallazgos de éste estudio, donde encontramos el 72.2% de casos primarios. El patrón hereditario se sospechó en 30 niños (7.2%) por sordera neurosensorial (3) y por hermano afectado (27).

Las inmunodeficiencias (ID) se encontraron en el 1.9% de ésta población. La alta frecuencia se explica por tratarse de un hospital de referencia. Las ID primarias son raras, con una prevalencia global de aproximadamente uno por cada 10,000 habitantes.<sup>28</sup>

Se encontró un paciente con inmunodeficiencia combinada severa, uno con síndrome de hiper IgM y otro con Wiskott- Aldrich. Las ID humorales, son las más frecuentes. Encontramos 2 pacientes con hipogamaglobulinemia de la infancia, la cual es transitoria y está asociada a inmadurez inmunológica.<sup>28, 29</sup> La deficiencia selectiva de IgA la cual se reporta en uno de cada 300 a 400 nacidos vivos, fue encontrada en un paciente.

Recientemente se describió una elevada frecuencia de ID humorales en 30 niños con ATR, encontrando que el 10% de ellos tenían deficiencia de IgA2 e IgG4.<sup>30</sup> Por otro lado, aunque no se trata de una ID primaria, decidimos incluir en éste grupo, un paciente con ATR y SIDA. Se han descrito numerosas nefropatías asociadas a éste síndrome, que pueden afectar los túbulos ocasionando defectos de acidificación.<sup>31</sup> Aunque algunos antivirales y el trimetoprim sulfametoxazol pueden originar ATR, esto es poco frecuente.

Todos los pacientes con diagnóstico de ATR fueron evaluados con ultrasonido renal, encontrando en la mayoría de ellos dilatación de las pirámides como hallazgo, así como imágenes hiperecóticas, lo cual ya ha sido descrito en ésta enfermedad.<sup>32</sup> La nefrocalcinosis y nefrolitiasis ocurren predominantemente en la ATR distal y en la hipercalciuria familiar idiopática.<sup>33</sup> Se ha descrito el hallazgo de nefrocalcinosis hasta en un 44.4% de niños con ATR distal.<sup>34</sup> La nefrocalcinosis fue encontrada en 51 niños (12.3%), y en cuatro de ellos, la nefrocalcinosis remitió con el tratamiento alcalinizante.

Al momento de la primera consulta, 237 pacientes (57.2%) presentaban infecciones de vías aéreas de repetición. 23 de ellos (9.7%) presentaron remisión de las mismas al iniciar el tratamiento alcalinizante. Se sabe que la acidosis altera la función inmune celular: activa a los neutrófilos y retrasa su apoptosis, pero inhibe su quimiotaxis, la bomba respiratoria, su capacidad fagocítica y bactericida.<sup>35</sup> También reduce la secreción de FNT alfa por los macrófagos alveolares estimulados por lipopolisacáridos,<sup>36</sup> e impide la citotoxicidad de los linfocitos y su proliferación. En cuanto a la inmunidad humoral, se ha demostrado que la acidez reduce la producción de anticuerpos y activa las proteínas del complemento, pero éstas son de mala calidad.<sup>37</sup> La respuesta inmune defectuosa es característica de algunas acidosis orgánicas, como la cetoacidosis diabética y la metilmalónica, y se ha demostrado que la respuesta inmune se normaliza al normalizar el pH.<sup>37</sup> En nuestro grupo, el 9.7% de los pacientes con ATR e infecciones respiratorias altas de repetición, refirieron la desaparición de los cuadros infecciosos al iniciar la terapia alcalinizante.

La naturaleza transitoria de la ATR proximal y distal, en algunas variantes aisladas fue descrita en 1956 como síndrome de Lightwood.<sup>38</sup> y se han descrito múltiples reportes de remisión entre los 5 y 48 meses de evolución.<sup>39</sup> La variante transitoria de ATR proximal se manifiesta en la lactancia, habitualmente en varones.

Los síntomas clásicos son retardo en el crecimiento y vómito repetido. Se corrige años después en forma espontánea.<sup>39</sup> No se conoce la fisiopatología en el defecto de acidificación de la ATR transitoria. Se cree que se deben a inmadurez de los transportadores, o actividad de la anhidrasa carbónica.

Rodríguez Soriano siguió por 3 a 9 años a 5 niños con ATR distal primaria. La pérdida de bicarbonato se observó en los primeros años y fue decreciendo con la edad. El crecimiento se normalizó y se frenó la progresión de la nefrocalcinosis, permitiendo reducir la dosis de bicarbonato.<sup>40</sup> En un estudio con seguimiento a 20 años de 19 niños con ATR (63.2% distal; 26.3% proximal y 10.5% tipo IV), todos presentaron una recuperación de la talla con el tratamiento, y el 10.5% presentaron remisión total de la ATR al crecer.<sup>41</sup>

Los porcentajes de remisión son similares a las encontradas en nuestro grupo de ATR, quienes en un periodo de 24 meses, el 12.1% presentó remisión, siendo el 13.3% del grupo de niños con ATR primaria y el 8.8% del grupo con ATR secundaria. La edad de remisión de la ATR osciló entre 7 y 15 meses.

## **XI. CONCLUSIONES:**

La frecuencia de casos de ATR es elevada en hospitales de tercer nivel de atención.

La acidosis tubular renal parece asociarse positivamente a diversas inmunodeficiencias con una frecuencia mayor que la descrita en la población general.

La asociación de inmunodeficiencias en pacientes con acidosis tubular renal pudiera ser un hecho frecuente; sin embargo se requieren estudios con mayor muestra para confirmarlo.

## **XII. BIBLIOGRAFIA:**

1. García de la Puente S. Acidosis tubular renal. *Acta Pediátrica de México*. Volumen 27, Núm. 5, septiembre-octubre, 2006; 27:268-278.
2. Muñoz AR, Escobar L, Medeiros DM. Sobre-diagnóstico de acidosis tubular renal en México. *Rev Invest Clin* 2012;64:399-401.
3. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL. Primary immunodeficiency diseases: 2009 update. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1161-1178.
4. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Gaspar HB, Holland SM, Klein C, Nonoyama S, Ochs HD, Oksenhendler E, Picard C, Puck JM, Sullivan K, Tang MLK (2014). Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency.
5. Coria-Ramírez E, Espinosa-Padilla S, Espinosa-Rosales F, Vargas-Camaño ME, Blancas-Galicia L. Panorama Epidemiológico de las Inmunodeficiencias Primarias en México. *Rev Alergia Mex* 2010;57(5):159-163.
6. Estrada-Reyes E, Morfin-Maciel B, Medeiros Domingo M. Renal tubular acidosis, food allergy, IgA and IgG deficiency in Mexican children. *Clin Transl Allergy* 2011,1(Suppl1):111.
7. Mogica-Martínez MD, Vázquez-Leduc A, Ortega-Martell JA, Gómez-Alonso C, Rodríguez-Orozco A, Rico-Arroyo M, Becerril-Angeles M. Validación de la Escala PRIDE (Primary Immunodeficiency Disease Evaluation) para determinar nivel alto de inmunodeficiencia primaria en población mexicana. *Rev Alergia Mex*.2012;59(4):192-198.
8. Manzano-Jimenez A, García de la Puente S, Zaltzman-Giservoich S, Mora-Magaña I. Diagnóstico inicial y frecuencia de acidosis tubular renal en el Instituto Nacional de Pediatría. Tesis del Instituto Nacional de Pediatría, 2009.
9. Rodríguez Soriano J. Renal Tubular Acidosis: The Clinical Entit. *J Am Soc Nephrol* 13: 2160–2170, 2002

10. Boushifa AA, Jeddame L, Ailal F, Benhsain I, Mahlaoui N, et al. Primary Immunodeficiency Diseases Worldwide: More Common than Generally Thought. *J Clin Immunol*. 2012; 33 (1): 1-7.
11. Manzano-Jiménez A, García de la Puente S, Zaltzman-Giservoich S, Mora-Magaña I. Diagnóstico inicial y frecuencia de acidosis tubular renal en el Instituto Nacional de Pediatría. Tesis del Instituto Nacional de Pediatría, 2009
12. Muñoz-Arizpe R, et al. Acidosis tubular renal en México. *Rev Invest Clin* 2012; 64 (4): 399-401
13. Wagner CA, Kovacicova J, Stehberger PA, Winter C, Benabas C, Mohebbi N. Renal acid-base transport: old and new players. *Nephron Physiol* 2006;103:p1-p6.;13:2178-2184
14. Diagnóstico y tratamiento de la acidosis tubular renal en pacientes pediátricos. Subtítulo: Guía de Evidencias y Recomendaciones. México: CENETEC; 2016 [20 septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/gpc/catalogoMaestroGPC.html#>
15. Foreman JW. Renal tubular acidosis. *Clinical Pediatrics Nephrology*. London: Informa Healthcare; 2007. pp. 302-316.
16. Rodríguez-Soriano J. Tubulopatías normas de actuación clínica en nefrología. Departamento de Pediatría, Hospital de Cruces. Bilbao. 177-194.
17. Rocha MG, García de la Puente S. Utilidad de la recolección de orina de 2 horas para el diagnóstico de acidosis tubular renal. Comparación con el Tm de bicarbonato y la capacidad de acidificación urinaria. [Tesis de subespecialidad] Universidad Nacional Autónoma de México. 2002.
18. Gil-Peña H, Mejía N, Santos F. Renal tubular acidosis. *J Pediatr* 2014;164(4):691-698.
19. Gregory MJ, Schwartz GJ. Diagnosis and Treatment of Renal Tubular Disorders. *Seminars in Nephrology* 1998; 18 No 3: pp 317-329.
20. Morris RC Jr, Sebastian A. Alkali therapy in renal tubular acidosis: who needs it? *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2 186-2188

21. Garimella S, Panner BJ, Springate J. Renal disease in Common-Variable Immunodeficiency-Case report and literature review. *Pediatric Asthma, Allergy and Immunology* 2008;21(1):35-9.
22. Gómez MR, Calvo CA, Monge RN, Rodríguez RJ. Evaluación y manejo del paciente con nefrolitiasis. *Revista de la SEMG* 2004;64:291-296.
23. Del Pozzo-Magaña BR, Lazo-Langner A, Gutiérrez-Castañón P, Ruiz-Maldonado R. Common dermatoses in children referred to a specialized pediatric dermatology service in Mexico: A comparative study between two decades. *International Scholarly Research Network* 2012:351603 consultado 01-10-2014.
24. Edelmann CM Jr. Renal tubular acidosis. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1974;10(4):100-3.
25. Velázquez Jones L. Acidosis tubular renal. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;69(6):502-8.
26. Bojórquez-Ochoa A, Morfin-Maciél BM, García-Caballero R, Hernández T, Barbosa C, Zaltzman-Girsevich S. Prevalence of sensitization to inhaled and food allergens in a group of children with primary renal tubular acidosis. *Rev Alergia Mex* 2011;58(2):87-92.
27. Caruana RJ, Buckalew VM Jr. The syndrome of distal (type 1) renal tubular acidosis. Clinical and laboratory findings in 58 cases. *Medicine* 1988;67(2):84-99.
28. Coria-Ramírez E, Espinosa-Padilla S, Espinosa-Rosales F, Vargas-Camaño ME, Blancas-Galicia L. Panorama Epidemiológico de las Inmunodeficiencias Primarias en México. *Rev Alergia Mex* 2010;57(5):159-163.
29. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL. Primary immunodeficiency diseases: 2009 update. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1161-1178.
30. Estrada-Reyes E, Morfin-Maciél B, Medeiros Domingo M. Renal tubular acidosis, food allergy, IgA and IgG deficiency in Mexican children. *Clin Transl Allergy* 2011,1(Suppl1):111.
31. Strauss J, Zilleruelo G, Abitbol C, Montane B, Pardo V. Human immunodeficiency virus nephropathy. *Pediatr Nephrol* 1993;7(2):220-5

32. Schultz PK, Strife JL, Strife CF, McDaniel JD. Hyperechoic renal medullary pyramids in infants and children. *Tadiology* 1991;181(1):163-7.
33. Buckalew VM Jr. Nephrolithiasis in renal tubular acidosis. *J Urol* 1989;141 (3): 731-7.
34. Bajpait A, Bagga A, Hari P, Bardia A, Mantan M. Long-term Outcome in Children with Primary Distal Renal Tubular Acidosis. *Indian Pediatrics* 2005; 42:321-328.
35. Trevani AS, Andonegui G, Giordano M, Lopez DH, Gamberale R, Minucci F, Geffner JR. Extracelular acidification induces human neutrophil activation. *J Immunol* 1999;162:4849-4857.
36. Jeune M, Charrat A. Idiopathic renal acidosis of infant (Lightwood's syndrome. *Minerva Pediatr* 1956;8(16):582-94
37. Lardner A. The effects of extracellular pH on immune function. *J Leukoc Biol* 2001; 69:522-530.
38. Jeune M, Charrat A. Idiopathic renal acidosis of infant (Lightwood's syndrome. *Minerva Pediatr* 1956;8(16):582-94
39. Nash MA, Torrado AD, Greifer I, et al. Renal tubular acidosis in infants and children. Clinical course, response to treatment and prognosis. *J Pediatr* 1972;80:738-748.
40. Rodriguez-Soriano J, Vallo A, Castillo G, Oliveros R. Natural history of primary renal tubular acidosis treated since infancy. *J Pediatr* 1982;101(5):669-76.
41. Tsau YK, Chen CH, Tsai WS, Chiou YM. Renal tubular acidosis in childhood. *Zhonghua Mn Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1990;31(14):205-213.