



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

**ASOCIACIÓN ENTRE ACIDOSIS TUBULAR Y SÍNDROME DE
DOWN.**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**PRESENTA
DRA. PAOLA ANDREA YEPEZ GENOY**

TUTOR: DR. SILVESTRE GARCÍA DE LA PUENTE



CIUDAD DE MEXICO

CIUDAD UNIVERSITARIA, 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

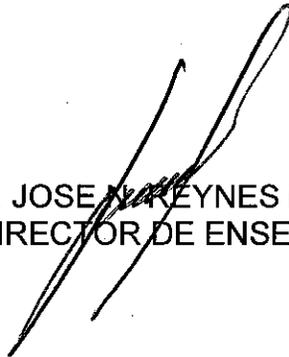
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

ASOCIACIÓN ENTRE ACIDOSIS TUBULAR Y SÍNDROME DE DOWN.



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



**DR. JOSE M. KEYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



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



**TUTOR
DR. SILVESTRE GARCÍA DE LA PUENTE**



**CO-TUTOR
DRA. KARLA ADNEY FLORES ARIZMENDI**



Universidad Nacional Autónoma de México □

Facultad de Medicina

Instituto Nacional de Pediatría

Servicio de Nefrología Pediátrica



ASOCIACIÓN ENTRE ACIDOSIS TUBULAR Y SÍNDROME DE DOWN.

Tesis para obtener el grado de especialista en Pediatría

Presenta:

Paola Andrea Yopez Genoy *

TUTORES:

Dr. Silvestre García de la Puente **

Dra. Karla Adney Flores Arizmendi ***

*** Residente de Tercer año de Pediatría para obtener el grado de Pediatra**

**** Jefe del Departamento de Metodología de la Investigación**

***** Adscrita del Servicio de Consulta Externa .Clinica Down del instituto Nacional de Pediatría.**

ÍNDICE

1. Resumen.....	3
2. Antecedentes.....	4
3. Planteamiento del Problema.....	11
4. Justificación.....	11
5. Objetivo General y Especificos.....	12
6. Material y Métodos.....	12-17
7. Aspectos Eticos.....	18
8. Cronograma.....	19
5. Resultados.....	20-27
6. Discusión.....	28-29
7. Conclusión.....	30
8. Bibliografía.....	31-33
9. Anexos.....	34 - 36

ASOCIACIÓN ENTRE ACIDOSIS TUBULAR Y SÍNDROME DE DOWN.

Paola Andrea Yopez Genoy *

Dr. Silvestre García de la Puente **

Dra. Karla Adney Flores Arizmendi ***

*** Residente de Tercer año de Pediatría para obtener el grado de Pediatra**

**** Jefe del Departamento de Metodología de la Investigación**

***** Adscrita del Servicio de Consulta Externa Clínica Down del instituto Nacional de Pediatría.**

RESUMEN

La Acidosis Tubular Renal (ATR), es un síndrome caracterizado por acidosis metabólica, con brecha aniónica normal y función renal normal. En pacientes con síndrome de Down (SD) no se ha encontrado una asociación directa o genética que indique aumento en la frecuencia de ATR, solamente está reportada aumento en la frecuencia de alteraciones renales y urológicas que podrían ocasionar ATR secundaria. En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) existen 40 pacientes con diagnóstico de síndrome de Down y ATR (aproximadamente 6 % de los pacientes en el clínica de S. de Down). Por lo tanto nos llama la atención la frecuencia tan alta de esta asociación, misma que no está referida en la literatura, por lo que se diseñó este estudio con el objeto de describir la frecuencia de ATR en pacientes con SD y secundariamente describir la frecuencia de anomalías renales y urológicas.

Material y método. Se realizará un estudio observacional, ambispectivo y descriptivo en menores de 18 años, atendidos en la clínica de SD del INP que tengan el diagnóstico de ATR, que se encuentren en el expediente datos clínicos sugestivos de alteraciones renales u urológicas o que tengan detención de crecimiento severa. El estudio se llevará a cabo de julio de 2016 a julio de 2018. Las pruebas de laboratorio que se realizarán serán en dos etapas; en primera instancia, previa suspensión del alcalinizante si es que lo están recibiendo (3 a 7 días), se efectuará una muestra de sangre para gasometría venosa, sodio, potasio, cloro, albúmina y creatinina y se hará un examen general de orina. En caso de que no se encuentre acidosis metabólica y que no existan datos sugestivos de alteraciones renales o urológicas, se continuará el seguimiento en la clínica de SD sin el tratamiento alcalinizante. En caso de que se encuentre acidosis metabólica con brecha aniónica normal o que los resultados sean dudosos, se citará al paciente para una segunda muestra que incluye: Sangre: Gasometría venosa, sodio, potasio, cloro, albúmina y creatinina; colección urinaria de 2 horas para: pH, Na, K, Cl, HCO₃, Calcio, creatinina, citratos. De acuerdo a estos resultados se descartará ATR o se confirmará el diagnóstico de ATR así como el tipo de la misma. Solamente que exista duda diagnóstica,

se efectuará prueba de acidificación o sobrecarga de bicarbonato. El muestro será por conveniencia, estimando que se tendrán 50 pacientes.

Análisis estadístico. Se utilizó estadística descriptiva; las variables numéricas se resumirán con media y desviación estándar o mediana, mínimo y máximo de acuerdo al tipo de distribución. Las variables categóricas se resumirán con frecuencias y porcentajes al igual que la frecuencia de ATR y las alteraciones renales u urológicas.

Consideraciones Éticas. Se considera que tiene un riesgo mínimo, se mantendrá la confiabilidad de los datos y se someterá a la aprobación de los comités de Investigación, Ética y bioseguridad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿Cuál es la frecuencia de acidosis tubular renal en pacientes con síndrome de Down?

ANTECEDENTES

SÍNDROME DE DOWN

El síndrome de Down (SD) es un trastorno genético causado por la presencia de una copia extra del cromosoma 21 o una parte del mismo (trisomía 21), contrario a las dos habituales de un cariotipo normal. Se caracteriza por la presencia de discapacidad intelectual de grado variable, así como rasgos físicos peculiares que le dan un aspecto reconocible.¹ Es la primera alteración cromosómica descrita en el ser humano, causada por la presencia de un cromosoma 21 adicional.²

Etiología del Síndrome de Down

Este síndrome es una de las anomalías más frecuentes y constituye la principal causa congénita de discapacidad intelectual de todas las etiologías de origen conocido. Su etiología es la existencia de un cromosoma extra en el par 21. Las células del cuerpo humano contienen 46 cromosomas repartidos en 23 pares (22 de ellos se denominan autosomas y el otro par sexocromosomas, los cuales determinan si un individuo es hombre o mujer).

Las personas con síndrome de Down presentan 47 cromosomas en las células por la presencia de un cromosoma extra 21. Los genes son normales, solo están en número excesivo y no existe un sólo cromosoma cuyos genes no intervengan en el mantenimiento del desarrollo equilibrado del cerebro. "La ausencia de uno de ellos o la presencia de uno de más, siempre redundan en una alteración del desarrollo del cerebro y en la consiguiente aparición de la discapacidad mental" "Toda trisomía cursa con deficiencia mental, aunque el cromosoma sea de los más pequeños como es el caso del 21."³

Alrededor del 95% se deben a un error en la distribución cromosómica que sucede antes de la fertilización o durante la primera división celular del óvulo fertilizado que va a formar el embrión. Estos son los denominados casos de "trisomía regular". Aproximadamente un 3 %, se deben a un error de distribución en la segunda o tercera división celular, es decir, en la etapa postcigótica, en donde el embrión se desarrollará con una mezcla de células normales y trisómicas, lo cual se denomina como mosaicismo. Finalmente, el 2% restante se debe a una traslocación, es decir, la unión de un cromosoma 21 con cualquier otro cromosoma. Esta última forma de trisomía se debe sospechar cuando hay antecedentes familiares.

Cuadro Clínico

Los niños con SD se caracterizan por presentar hipotonía e hiperlaxitud ligamentosa, así como rasgos muy característicos. ⁴

Cabeza y cuello: Leve microcefalia con braquicefalia y occipital aplanado. El cuello es corto.

Cara: Hipertelorismo, los ojos son "almendrados", y si el iris es azul suele observarse una pigmentación moteada, llamadas manchas de Brushfield. Las hendiduras palpebrales siguen una dirección oblicua hacia arriba y presentan un pliegue que cubre el ángulo interno y la carúncula del ojo (epicanto). La nariz es pequeña con la raíz nasal aplanada. La boca también es pequeña y la protrusión lingual característica. Las orejas son pequeñas con un helix muy plegado y habitualmente con ausencia del lóbulo. El conducto auditivo puede ser muy estrecho.

Manos y pies: Manos pequeñas y cuadradas con metacarpianos y falanges cortas (braquidactilia), clinodactilia por hipoplasia de la falange media del 5º dedo. Puede observarse un surco palmar único. En el pie existe una hendidura entre el primer y segundo orfejos con un aumento de la distancia entre los mismos (signo de la sandalia).

Genitales: el tamaño del pene es algo pequeño y el volumen testicular es menor que el de los niños de su edad, la criptorquidia es relativamente frecuente en estos individuos.

Piel y anexos: la piel es redundante en la región cervical sobre todo en el período fetal y neonatal. Puede observarse livedo reticularis (cutis marmorata) de predominio en extremidades inferiores. Con el tiempo la piel se vuelve seca e hiperqueratósica⁴.

La discapacidad intelectual es constante en mayor o menor grado.

Epidemiología

El SD es una alteración genética relativamente frecuente que se da aproximadamente en uno de cada 600 nacimientos vivos. La probabilidad de tener un bebé con SD aumenta considerablemente a medida que aumenta la edad de la madre. El riesgo de tener otro niño con SD es mayor, en especial si uno de los padres es portador de un cromosoma 21 translocado.

Diagnóstico

El diagnóstico del recién nacido o de alguien más grande se confirma mediante el análisis cromosómico de una muestra de sangre. El diagnóstico prenatal implica el análisis de células fetales que flotan en el líquido amniótico (obtenidas por amniocentesis) o de células tomadas de la placenta (muestra de las vellocidad coriónica). La prueba prenatal suele hacerse cuando hay un riesgo mayor de que el feto tenga SD.

Crecimiento en síndrome de Down

Los niños con síndrome de Down crecen e incrementan su peso y perímetro craneal más lentamente que los demás niños de la población general⁵; La Organización Mundial de la Salud estandarizó las curvas de crecimiento en niños, que se pensaría crecen en condiciones óptimas, esto se basa en la idea de que todos los seres humanos son más o menos iguales, sin embargo en este grupo de niños es necesario utilizar gráficas de crecimiento propias, que incluyan un grupo de referencia bien definido de modo que profesionales y familiares no consideraran especialmente patológico lo que parece ser específico de su condición. Por eso se elaboraron curvas y tablas de crecimiento propias del síndrome de Down⁶; El seguimiento de sus curvas de crecimiento es importante para constatar si existe algún proceso patológico que interfiera su crecimiento.

Por su tendencia a crecer más lentamente, se hizo necesario construir curvas de crecimiento que fueran específicas para ese síndrome, Las primeras fueron obtenidas en la población de Estados Unidos (Cronk, 1978; Cronk et al., 1988), que durante muchos años sirvieron como datos de referencia mundial⁷. Pero dadas las influencias étnicas (razas) y ambientales (alimentación) que tanto influyen en el crecimiento, fueron apareciendo curvas de crecimiento correspondientes a distintas poblaciones y países: Italia (Piro et al., 1990), USA (Palmer et al., 1992), Holanda (Cremers et al., 1996), Francia (Toledo et al., 1999), Portugal (Fernandes et al., 2001), Reino Unido e Irlanda (Styles et al., 2002), Suecia (Myrelid et al., 2002; Japón (Kimura et al., 2003), Arabia Saudí (Al Husain, 2003), Egipto (Meguid et al., 2004), España (Pastor et al., 2004), Holanda (Van Gameren-Oosterom et al., 2012), Turquía (Tüysüz et al., 2012; Egipto (Afifi et al., 2012), Emiratos Árabes (H Aburawi et al., 2014), China (Su et al., 2014), México (Pena Rivera et al., 2015)⁷⁻⁸.

Pero los avances en la atención médica a las personas con síndrome de Down y su mayor disponibilidad a toda la población han mejorado sustancialmente su salud y esperanza de vida; es por eso que un estudio realizado por Zemel et al. (2015) se estableció en Estados Unidos el Down Syndrome Growing Up Study (DSGS) que concertó un proyecto cooperativo con los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Atlanta⁷.

Con algunas variaciones, todos los estudios confirman que hay un retraso en el crecimiento de la talla y peso en los primeros años y en el perímetro craneal⁷⁻⁹.

Las curvas ayudan a seguir el crecimiento y a detectar la aparición de anomalías. Mientras el niño se encuentre entre el percentil 5 y el 95 de las curvas de crecimiento de síndrome de Down y siga de modo general el crecimiento, no hay motivos de preocupación⁹.

Una modificación mantenida puede significar la existencia de algún trastorno: pobre alimentación, hipotiroidismo, enfermedad celíaca, Acidosis tubular renal etc.

Cuando se conoce la causa médica que determina la reducción del crecimiento, será preciso tratarla.

Síndrome de Down y Alteraciones Renales o de Vías Urinarias.

En un estudio de Cohorte efectuado entre 1992 and 2004, 3832 niños con SD y 3 411 833 sin SD que nacieron en el Estado de New York,¹⁰ la prevalencia de anomalías renales o de vías urinarias en SD fue 3.2%, comparado con 0.7% en la población (OR 4.5, IC 95% 3.8, 5.4). Las asociaciones más frecuentes encontradas fueron: Displasia quística, hidronefrosis, hidroureter, hipospadias, valvas uretrales posteriores, agenesia renal y síndrome de prune belly. En un artículo de revisión efectuado por Mercer¹¹, se reportó además, hipoplasia renal, nefropatía obstructiva, microquistes glomerulares, reflujo vesicoureteral y diversas alteraciones de la micción.

En un estudio realizado en un Hospital de tercer nivel en 79 pacientes mayores de 1 año y menores de 24 años con SD,¹² se obtuvieron muestras de orina de 24 horas y una muestra de sangre. Se obtuvo la fracción excretada de sodio y potasio, reabsorción tubular de fosfato, la excreción urinaria de calcio, magnesio y ácido úrico, aclaramiento de creatinina y proteinuria. El ultrasonido se realizó para evaluar los riñones y el tracto urinario. Los datos de laboratorio fueron revisados para cualquier trastorno renal posible. Los hallazgos patológicos incluyen tres casos de trastornos miccionales y un caso de hipertensión en una niña de 7 años. Ocho pacientes (11,6%) tuvieron hiperuricemia sin gota. Dieciocho pacientes (24,2%) tuvieron hiperuricosuria. El análisis de orina reveló tres casos de proteinuria leve y dos pacientes con hematuria microscópica. Anomalías radiológicas menores se encontraron en cinco pacientes (7,3%). La enfermedad renal en pacientes con síndrome de Down no es tan rara como se pensaba anteriormente, aunque la mayoría de los hallazgos son de menor relevancia. De acuerdo con la variedad de patologías, y con el fin de detectar lesiones renales irreversibles desde muy temprano, parece bastante razonable llevar a cabo un control regular de la función renal en estos pacientes.

La expectativa de vida a largo plazo de las personas con síndrome de Down ha aumentado dramáticamente en los últimos 50 años. No hay estudios que aborden el espectro de lesiones glomerulares en estos pacientes. Unos autores¹³, reportaron 17 pacientes con síndrome de Down que fueron sometidos a biopsia renal. La afectación renal incluía insuficiencia renal, proteinuria y hematuria. Diversas enfermedades

glomerulares fueron reportadas en la biopsia, nefropatía por IgA y glomeruloesclerosis focal y segmentaria fueron las más comunes.

No se encuentra bibliografía que indique la asociación entre ATR y Síndrome de Down, sobre todo de causa hereditaria, podría asociarse con las alteraciones renales encontradas más frecuentemente en SD, como ya está descrita esta asociación de ATR y nefropatía obstructiva o en general nefritis intersticial.

ACIDOSIS METABÓLICA

La acidosis metabólica se caracteriza por una disminución del pH sanguíneo y caída en las concentraciones plasmáticas del bicarbonato. En individuos con respuesta respiratoria intacta, la acidosis metabólica causa hiperventilación compensatoria que mitiga la caída del pH sanguíneo. En consecuencia, la homeostasis del pH sanguíneo se mantiene como resultado del cociente de concentración: Bicarbonato/ácido carbónico ($\text{HCO}_3/\text{H}_2\text{CO}_3$), este sistema, es el amortiguador celular y sanguíneo por excelencia. El pH extracelular se debe mantener dentro de un margen muy estrecho de 7,38-7,42. La homeostasis del pH es crítica para el funcionamiento de las células y, en consecuencia, de nuestros órganos.¹⁴ Un pH sanguíneo más ácido del normal puede ser el resultado de: una acumulación de ácidos (acidosis láctica, cetoacidosis, insuficiencia renal y acidosis tubular entre otras) o por pérdida de bicarbonato (tracto gastrointestinal o renal)¹. El catabolismo de los alimentos ingeridos y el de los metabolitos de nuestras propias células produce dos tipos de ácidos: volátiles (CO_2) que son eliminados por los pulmones y no volátiles (sulfúrico, fosfórico y amonio) que son eliminados por los riñones. La ingesta de las proteínas produce una carga ácida que se traduce en iones H^+ , de 1 mEq/kg/día en el adulto y 2 a 3 mEq/Kg/día en el niño. Estos ácidos circulantes se amortizan con las bases (principalmente bicarbonato), disminuyendo su cantidad, sin embargo, el riñón compensa este consumo, formando nuevo bicarbonato durante el proceso de eliminación de los ácidos con lo que se establece la homeostasis.

Diagnóstico. Se debe efectuar mediante gasometría, el pH es menor de 7.4 y el bicarbonato sérico está disminuido para la edad y altura sobre el nivel del mar, además, existe una disminución de la pCO_2 como compensación respiratoria para mitigar el descenso del pH sérico. El bicarbonato sérico es menor en el recién nacido y aumenta conforme aumenta la edad, por otra parte, la pCO_2 disminuye a medida que aumenta la altura sobre el nivel del mar por lo que el bicarbonato desciende de 1 a 1.5 mmol/L por cada kilómetro de altitud.¹⁵ Al interpretar una gasometría en los niños debe tomarse en cuenta que con el llanto, el niño hiperventila con el consiguiente descenso de la pCO_2 , aumento del pH y poco o ningún cambio en el bicarbonato.

De acuerdo a algunos estudios efectuados en Ciudad de México (2240 m)¹⁶ San José de Costa Rica (1300 m)¹⁷ y Rochester, Minnessota (312 m),¹⁸ se considera que para efectuar el diagnóstico de acidosis metabólica, además de la caída del pH sanguíneo, el bicarbonato debe estar menor a:

< 2 años de edad: 18 mEq/L.
De 2 a 5 años de edad: 19 mEq/L.
>5 años: 20 mEq/L.

Se descarta la acidosis metabólica, cuando el bicarbonato plasmático es mayor a:

< 2 años de edad: 21.5 mEq/L.
De 2 a 5 años de edad: 22 mEq/L.
>5 años: 22.5 mEq/L.

Cifras intermedias son indicaciones de repetir la gasometría y naturalmente, evaluar al paciente en el contexto de los datos clínicos.

Brecha aniónica (BA). Es un índice que representa la diferencia entre los cationes y aniones no medibles y que normalmente es entre 8 y 16 mEq/l.^{19,20} Cuando la brecha aniónica es normal, la acidosis metabólica se debe a pérdida o consumo de bicarbonato como en la diarrea y acidosis tubular (ATR), en cambio cuando es elevada, la acidosis se debe a acúmulo de ácidos orgánicos como en la cetoacidosis diabética, intoxicaciones y errores del metabolismo. La BA se calcula por medio de la siguiente fórmula:

Sodio (Na) – (cloro (Cl) + HCO₃)

Dado que la albúmina es el principal anión no medible, su aumento o disminución cambia en el mismo sentido la brecha aniónica en 2.3 a 2.5 mEq/L por cada gramo que cambie la albúmina.¹⁹⁻²¹

ACIDOSIS TUBULAR RENAL

Definición

La acidosis tubular renal (ATR) es un síndrome caracterizado por acidosis metabólica hiperclorémica, es decir, con brecha aniónica normal, debida a disfunción tubular para la regulación del equilibrio ácido base, con función glomerular normal o relativamente menos deteriorada que la función tubular. De acuerdo a esta definición, se excluyen las acidosis metabólicas secundarias a insuficiencia renal aguda o crónica, aunque algunas causas de ATR, con el tiempo pueden evolucionar a insuficiencia renal.²²

Clasificación

La ATR se clasifica en 4 tipos, dependiendo del defecto involucrado, todos condicionan acidosis metabólica crónica.²³⁻²⁵

ATR distal (ATRd) o tipo I en la que existe una disminución de la secreción de hidrogeniones y por consiguiente disminución en la regeneración de bicarbonato. El defecto se localiza en la nefrona distal, principalmente en el túbulo colector.

ATR proximal (ATRp) o tipo II en la que existe una disminución de la reabsorción de bicarbonato. El defecto se localiza en el túbulo proximal, condicionando bicarbonaturia.

Puede ser un defecto único en la reabsorción de bicarbonato o ser parte de una disfunción proximal generalizada que se conoce con el nombre de síndrome de Fanconi y que incluye hiperfosfaturia e hipofosfatemia, glucosuria e hiperaminoaciduria.

ATR mixta (ATRM) o tipo III, en la que hay un defecto distal para la secreción de hidrogeniones pero se acompaña de disminución de la reabsorción proximal de bicarbonato.

ATR hiperkalémica (ATRh) en la que existe un defecto distal para la secreción de hidrogeniones acompañado de disminución de la secreción de potasio e hiperkalemia.

Presentación Clínica

El signo predominante es detención de peso y talla, otros datos clínicos son:^{22,24,28} poliuria, polidipsia, vómito, en ocasiones asociados a reflujo gastroesofágico, apetencia por alimentos salados, anorexia, diarrea, en ocasiones asociado a alergia alimenticia, rinitis alérgica, asma, constipación, deshidratación, hipotonía muscular, retraso en la dentición y alteraciones del esmalte. Los niños con retraso en el diagnóstico pueden presentar raquitismo refractario y deformidades de los huesos debido a la acidosis persistente. Una complicación de los niños con ATR es nefrocalcinosis y litiasis debido a hipercalciuria e hipocitraturia, principalmente en niños con ATRd.²⁶

Diagnóstico

Cuando se sospecha de ATR, se practica gasometría venosa, Na, potasio (K), Cl, albúmina y creatinina (Cr) con lo que evaluamos si existe acidosis metabólica con brecha aniónica normal y que la filtración glomerular sea normal.

En caso de corroborarla, se piden otros estudios con el objeto de confirmarla, averiguar el tipo de ATR, descartar anomalías renales o urológicas y en el contexto de los datos clínicos, investigar causas secundarias.

Como Sospecha el Pediatra ATR

Ante la existencia de datos clínicos (antes comentados) y descartando algunas otras causas de falla en el crecimiento (ingesta calórica inadecuada, síndromes de mala absorción, diabetes, exceso de gasto calórico como cardiopatías, hipertiroidismo y tumores), se deberá reconfirmar la presencia de acidosis metabólica, para lo cual se tomara en cuenta los valores en la gasometría de acuerdo a la edad y la altura sobre el nivel del mar donde se realicen los estudios.

También se determina la presencia de una brecha anionica normal para lo cual se requiere de la toma de electrolitos séricos (sodio, potasio, cloro) además del bicarbonato de la gasometría; con lo cual se espera mantener una brecha anionica normal 12 ± 6 .

Continuando con el abordaje es indispensable determinar una adecuada función renal, determinado esto con la creatinina serica.

El examen general de orina, nos ayuda para valorar el pH urinario como primer paso , con el cual da un acercamiento diagnóstico al tipo de ATR y para ver si no hay otras alteraciones que sugieran alteraciones urológicas o renales.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La ATR) es un síndrome caracterizado por acidosis metabólica, con anión gap normal y función renal normal. En pacientes con síndrome de Down (SD) no se ha encontrado una asociación directa o genética que indique aumento en la prevalencia de ATR; lo que si se ha reportado es el aumento en la frecuencia de enfermedades renales o urológicas que podrían ocasionar ATR secundaria, sin embargo, en la clínica de síndrome de Down del INP, aproximadamente 10% de los pacientes tienen diagnóstico de ATR lo cual nos parece muy elevado. Si esta asociación es real, sería la primera asociación reportada en la literatura.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente, en la Clínica de SD del Instituto Nacional de Pediatría, (INP) existen aproximadamente 700 pacientes y de ellos, 40 pacientes tienen diagnóstico probable de ATR, algunos están recibiendo tratamiento con soluciones alcalinizantes, en muchos de ellos no se justificó adecuadamente el diagnóstico. Nos llama la atención la frecuencia tan alta de esta asociación que no está referida en la literatura, solamente la asociación con alteraciones renales y urológicas en un 3.2%, las que pueden ocasionar ATR secundaria.

Por lo tanto se diseñó este estudio con el objeto de describir la frecuencia de esta asociación y en el caso en que no se demuestre la ATR, suspender el tratamiento alcalinizante que sería innecesario y sujeto a complicaciones derivadas del tratamiento.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Describir la frecuencia de ATR en pacientes con SD.

Objetivos específicos

1. En los pacientes con SD diagnosticados con ATR, determinar si el diagnóstico es correcto y describir la frecuencia de esta asociación.

Objetivos secundarios

1. En los pacientes con SD diagnosticados con ATR y en aquéllos con datos clínicos y/o de imágenes sugestivos de alteraciones renales y urológicas, describir la frecuencia de anomalías renales y urológicas.

MATERIALES Y METODOS

Estudio observacional, ambispectivo, descriptivo y transversal.

Población objetivo: Pacientes con SD

Población elegible: Pacientes atendidos en la clínica de SD del INP. El estudio se llevará a cabo de julio de 2016 a julio de 2018.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Menores de 18 años.

Cualquier sexo.

Diagnóstico previo de ATR o sospecha de ATR. (Ver definiciones operacionales)

Que acepten participar en el estudio y firmen la Carta de Consentimiento Informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

No existen criterios de exclusión.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

La muestra es por conveniencia, se incluirán todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección. Se estima tener una muestra de 50 pacientes.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

La Dra. KAF de la Clínica de SD y la Dra. PYG reclutarán los pacientes que cumplan con los criterios de selección descritos en la sección correspondiente, obtendrán el Consentimiento Informado, suspenderán el tratamiento alcalinizante por 3 a 7 días (A criterio de la Dra. KAF) y los referirán para su evaluación al Servicio de Nefrología por el Dr. SGP y JGV. Se evaluará el expediente y se seguirá el flujograma (anexo 4). En primera instancia se efectuará una muestra de sangre para gasometría venosa, sodio, potasio, cloro, albúmina y creatinina y se hará un examen general de orina. En caso de que no se encuentre acidosis metabólica con BA normal y que no existan datos sugestivos de alteraciones renales o urológicas, se continuará el seguimiento en la clínica de SD sin el tratamiento alcalinizante.

En caso de que se encuentre acidosis metabólica con brecha aniónica normal o que los resultados sean dudosos, se citará al paciente para una segunda muestra que incluye:

Sangre: Gasometría venosa, sodio, potasio, cloro, albúmina, creatinina

Colección urinaria de 2 horas²³ para: pH, Na, K, Cl, HCO₃, Calcio, creatinina, citratos.

De acuerdo a estos resultados se efectuará tanto el diagnóstico de ATR como el tipo de la misma. Si hubiera alguna duda diagnóstica de si hay ATRd, se efectuará prueba de acidificación y si hay duda para diagnóstico de ATRp se efectuará prueba de carga de bicarbonato.

En caso de que algún paciente tenga nefrocalcinosis y que no tenga acidosis metabólica con brecha aniónica normal, se efectuará prueba de acidificación con objeto de descartar ATRi.

Si se confirma el Dx. De ATR o si se encuentran alteraciones renales o de vías urinarias, los pacientes serán controlados tanto por el Servicio de Nefrología como en la Clínica de SD.

VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
DEMOGRÁFICAS			
Edad	Tiempo de vida medida en años	Numérica continua	Años cumplidos
Sexo	Características sexuales por los genitales externos	Dicotómica	0 = femenino 1 = masculino
Talla	Longitud del cuerpo medida en posición erecta o decúbito supino	Numérica continua	Metros con 2 decimales

Peso	Fuerza con la que los cuerpos son atraídos hacia el centro de la tierra	Numérica continua	Kg con decimal 1
Percentil de peso para la talla	Relación del peso para la talla	Numérica continua	Porcentiles
SANGRE O PLASMA			
pH	Potencial del H ⁺ que indica la concentración de hidrogeniones	Numérica continua	Unidades
HCO ₃	Anión derivado del ácido carbónico. Es el principal amortiguador del pH	Numérica continua	mmol/L
pCO ₂	Presión parcial del CO ₂ alveolar, arterial o venosa	Numérica continua	mm/Hg
Sodio	Catión presente en los líquidos corporales, es el principal catión del líquido extracelular	Numérica continua	mmol/L
Cloro	Anión presente en los líquidos corporales, es el principal anión del líquido extracelular	Numérica continua	mmol/L
Potasio	Catión presente en los líquidos corporales, es el principal catión del líquido intracelular	Numérica continua	mmol/L
Calcio	Elemento químico constituyente del hueso y catión de los líquidos corporales	Numérica continua	mg/dL
Fósforo	Elemento químico constituyente del hueso y anión de los líquidos corporales	Numérica continua	mg/dL

Creatinina	Sustancia derivada del metabolismo muscular. Se utiliza para evaluar la filtración glomerular	Numérica continua	mg/dL
Albúmina	Proteína que se encuentra en gran proporción en el plasma. Es el principal anión no medible	Numérica continua	g/L
ORINA			
pH	Potencial del H ⁺ . Indica el grado de acidez de la orina.	Numérica continua	Unidades
HCO ₃	Anión	Numérica continua	mmol/L
Sodio	Catión	Numérica continua	mmol/L
Cloro	Anión	Numérica continua	mmol/L
Potasio	Catión	Numérica continua	mmol/L
Calcio	Catión	Numérica continua	mg/dL
Fósforo	Anión	Numérica continua	mg/dL
Creatinina	Sustancia derivada del metabolismo muscular. En orina se filtra, no se reabsorbe y casi no se secreta	Numérica continua	mg/dL
VARIABLES CALCULADAS			
Brecha aniónica plasmática	Índice que representa la diferencia entre los cationes y aniones no medibles en plasma	Numérica continua	mmol/L
Brecha aniónica urinaria	Índice que representa la diferencia entre los cationes y aniones no medibles en orina	Numérica continua	mmol/L

Fracción Excretada de Bicarbonato (FeHCO ₃)	Proporción del bicarbonato excretado con relación al bicarbonato filtrado. Generalmente se expresa en porcentaje.	Numérica continua	%
Porcentaje de reabsorción tubular de fósforo	Proporción del fósforo reabsorbido con relación al fósforo filtrado	Numérica continua	%
Relación urinaria Ca/creatinina	Índice utilizado para evaluar la excreción de calcio	Numérica continua	Número
Relación citrato/creatinina	Índice utilizado para evaluar la excreción de citratos	Numérica continua	mg/g
OTRAS VARIABLES			
Ultrasonido renal y de vías urinarias	Estudio en el cual se utilizan ondas sonoras para obtener imágenes de los riñones, los uréteres y la vejiga	Nominal	Nominal politómica
Nefrocalcinosis	Presencia de depósitos cálcicos en el intersticio renal observados con el ultrasonido	Dicotómica	0 = No 1 = Si
Otros estudios radiológicos	Técnica radiológica en la que se expone al receptor a una fuente de alta energía	Nominal politómica	Nominal politómica

DEFINICIONES OPERACIONALES.

DIAGNÓSTICO DE ATR. Sin que exista otra causa que favorezca la acidosis metabólica:

pH sanguíneo ≤ 7.37 , brecha aniónica ≤ 18 y bicarbonato menor a:

< 2 años de edad: 18 mEq/L.

De 2 a 5 años de edad: 19 mEq/L.

>5 años: 20 mEq/L.

SIN ATR. pH sanguíneo ≥ 7.4 , brecha aniónica indistinta y bicarbonato mayor a:

< 2 años de edad: 21.5 mEq/L.

De 2 a 5 años de edad: 22 mEq/L.

>5 años: 22.5 mEq/L.

DIAGNÓSTICO DUDOSO DE ATR. Cifras intermedias que no confirmen ni descarten el diagnóstico de ATR,

SOSPECHA DE ALTERACIONES RENALES U UROLÓGICAS. Cualquiera de los siguientes datos:

1. Historia clínica de infecciones urinarias o trastornos en la micción (disuria, poliaquiuria, tenesmo vesical incontinencia urinaria o retención urinaria o cualquier alteración en los estudios de imágenes que se encuentren en el expediente (ultrasonido, urografía o cistouretrografía).

SOSPECHA DE ATR. Alteraciones renales o urológicas que se encuentren en el expediente y peso para la talla inferior a percentil 3 en las curvas de SD, sin malformaciones gastrointestinales ni cardíacas con repercusión hemodinámica.

NOTA. No se les pedirá a todos los pacientes estudios de laboratorio o de imágenes, solamente se revisarán los datos clínicos, de laboratorio y de imágenes que se encuentren en el expediente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizará estadística descriptiva, las variables numéricas se resumirán con media y desviación estándar o mediana, mínimo y máximo de acuerdo al tipo de distribución. Las variables categóricas se resumirán con frecuencias y porcentajes al igual que la frecuencia de ATR, el tipo de ATR y las alteraciones renales u urológicas.

ASPECTOS ÉTICOS

El desarrollo del presente estudio se ajustará a los principios señalados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

Sera evaluado por los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad del Instituto Nacional de Pediatría y se realizará bajo los estándares de la Norma para Investigación en México, Ley General de Salud, artículos 96-103.

Se considera un estudio con riesgo inferior al mínimo, sin embargo si se efectúan pruebas confirmatorias de ATRp o ATRd cambia a riesgo mayor al mínimo. No se considera que suspender el tratamiento alcalinizante por menos de una semana, pudiera ocasionar algún riesgo para el paciente.

Los estudios de laboratorio y gabinete serán absorbidos por los padres o tutores ya que son parte de la evaluación que deben tener los pacientes.

Confidencialidad de los datos: La información de las historias clínicas incluidas en el estudio y de las pruebas realizadas, serán manejadas por los autores. Esta información se mantendrá confidencial y ninguna persona podrá acceder externamente a los datos. Así mismo se dispondrá de copias de seguridad de la información periódicamente.

FACTIBILIDAD

Se tienen los pacientes en la clínica de SD, los estudios de laboratorio se realizan rutinariamente en el laboratorio del INP.

PRESUPUESTO

No se requiere presupuesto especial, los estudios de laboratorio y gabinete deben efectuarse en este tipo de pacientes para su correcta evaluación.

FINANCIAMIENTO

Los gastos de papelería serán absorbidos por los investigadores. Los costos de los estudios de laboratorio serán cubiertos por los padres o tutores de los pacientes ya que son estudios que se requieren para la correcta evaluación. El Instituto Nacional de pediatría proveerá las instalaciones y parte del tiempo de los investigadores.

CRONOGRAMA

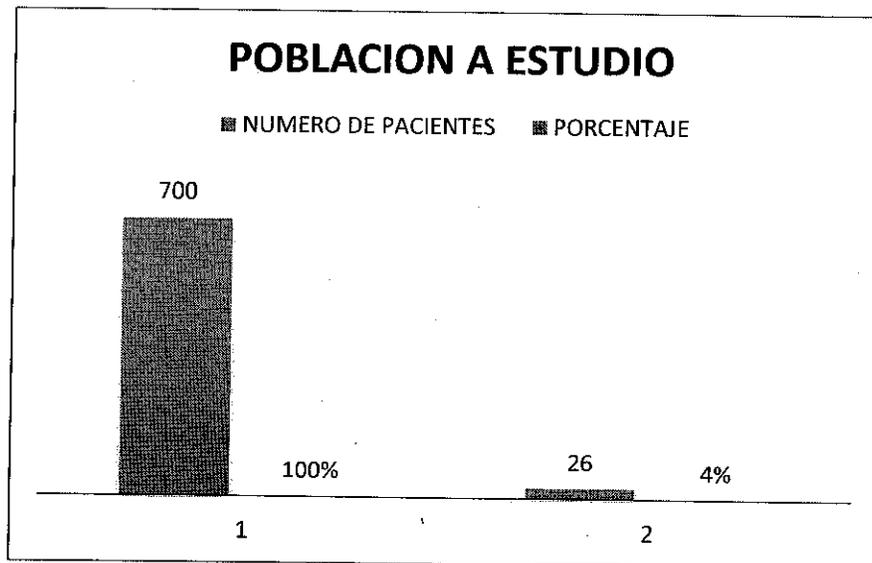
PERIODO DE TIEMPO	ACTIVIDAD A REALIZAR
Marzo a mayo de 2016	Investigación bibliográfica
Junio 2016	Sometimiento del protocolo de tesis
Julio 2016	Aprobación por los Comités de investigación Ética en Investigación y Bioseguridad
Agosto 2016	Aprobación por el Grupo Académico
Agosto 2016 a Julio 2018	Recolección de datos
Diciembre 2016	Descripción de resultados preliminares
Enero de 2017	Solicitud de incorporación al proyecto de otro tesista para concluir el proyecto
Enero 2017 a Febrero 2018	Recolección de datos e incorporación de los mismos a la base de datos
Agosto a octubre de 2018	Análisis de resultados y elaboración del documento final para publicación

RESULTADOS

Tablas y figuras de referencia

El estudio comprende desde Agosto a Diciembre del 2016, se analizaron 26 pacientes con síndrome de Down y probable ATR

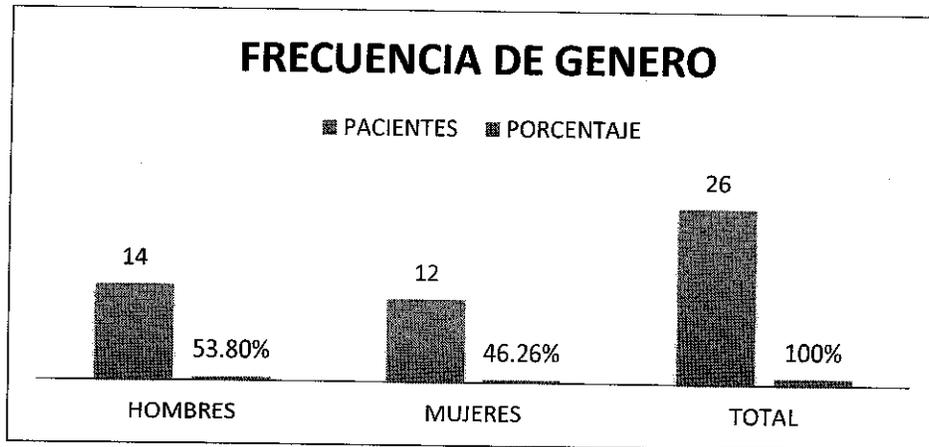
Grafica No 1: Población a estudio.



Fuente: Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Nefrología y clínica de Down

En el INP existe en el registro actual de clínica de Down un total de 700 pacientes, de los cuales 26 pacientes (n=26) cumplen criterios de ingreso a nuestro estudio como sospecha de ATR, en el periodo de Agosto a Diciembre 2016.

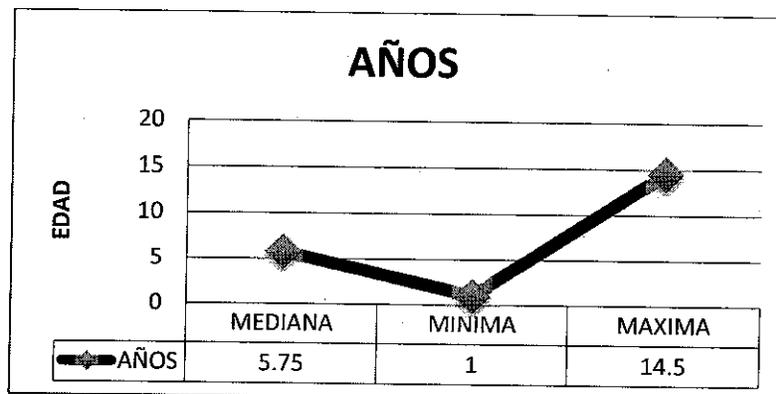
Gráfica No 2: Frecuencia De Género.



Fuente: Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Nefrología y clínica de Down

Del total de pacientes (n=26) que se incluyen en el estudio; 53.8% (n=14) son de género masculino y 46.2% (n= 12) pacientes son de género femenino.

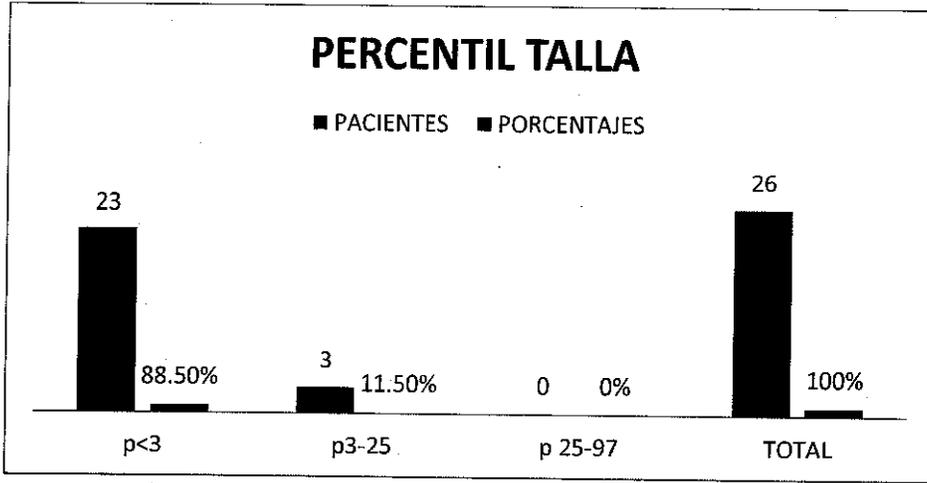
Gráfica No 3: Edad



Fuente: Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Nefrología y clínica de Down

Del total de pacientes (n=26) que se incluyen en el estudio; la mediana de edad fue de 5,75 años, una mínima de 1 año, y la máxima de 14,5 años.

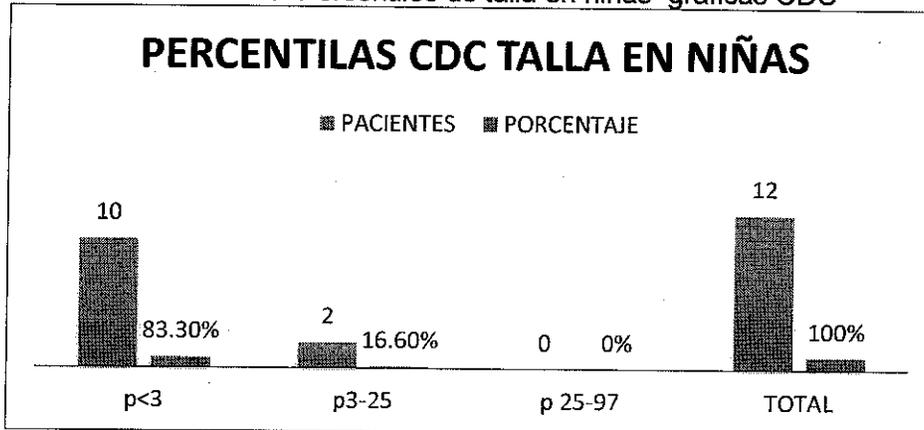
Gráfica No 4: Percentil de la Talla en la poblacion estudiada



Fuente: Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Nefrología y clínica de Down

De los 26 pacientes estudiados (n=26) el 88.5% estuvieron por debajo de la percentil 3 y el 11,5 % entre la P3 y 25 de las gráficas de la CDC.
La mediana del percentil de la talla fue de 3, con mínimo menor del P 3 y Máximo en el percentil 25.

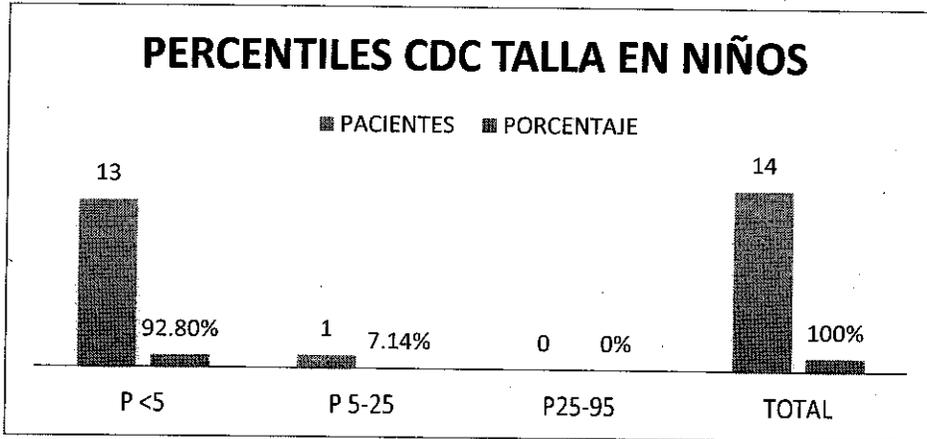
Gráfica No 5: Percentiles de talla en niñas gráficas CDC



Fuente: Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Nefrología y clínica de Down

Del total de pacientes de género femenino(n=12) el 83,3% estuvieron por debajo del percentil 3 y el resto de la poblacion que corresponde al 16,6% en el P 3-25 de las graficas de la CDC.

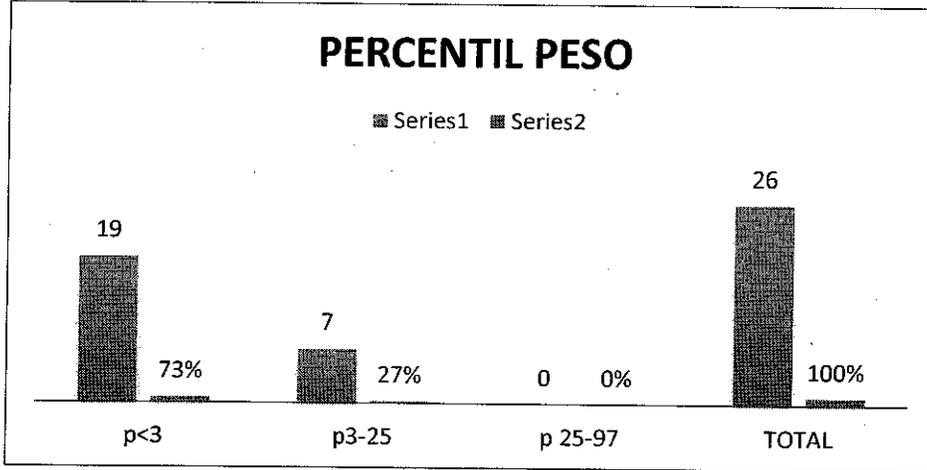
Gráfica No 5: Percentil de Talla en Niños gráficas CDC



Fuente: Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Nefrología y clínica de Down

Del total de pacientes de género masculino (n=14) el 92,8% estuvieron por debajo del percentil 5 y el resto de la población que corresponde al 7,14% en el P 5-25 de las gráficas de la CDC.

Gráfica No 6: Percentil del Peso en la Población Estudiada.

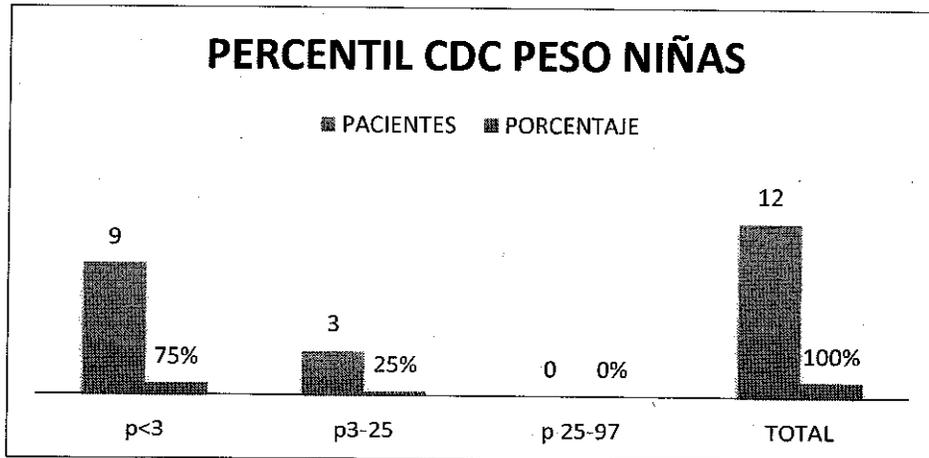


Fuente: Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Nefrología y clínica de Down

De los 26 pacientes estudiados (N=26) el 73% estuvieron por debajo de la percentil 5 y el 27% entre la P3 y 25 de las gráficas de la CDC.

La mediana del percentil de la talla fue de P3, con mínimo P 3 y Máximo del P 10.

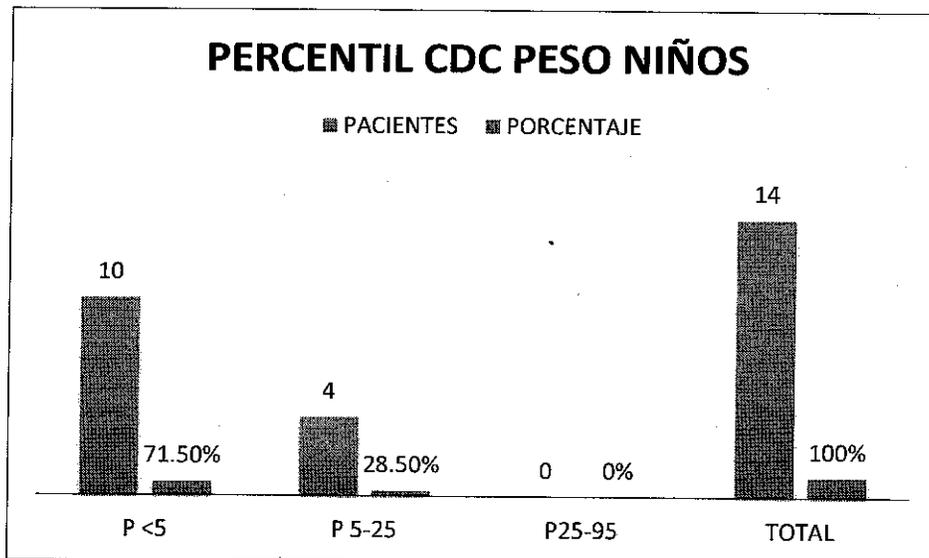
Gráfica No 7: Percentil de peso en Niñas gráficas CDC



Fuente: Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Nefrología y clínica de Down

Del total de pacientes de género femenino(n=12) el 75% estuvieron por debajo del percentil 3 y el resto de la población que corresponde al 25 % en el P 3-25 de las gráficas de la CDC.

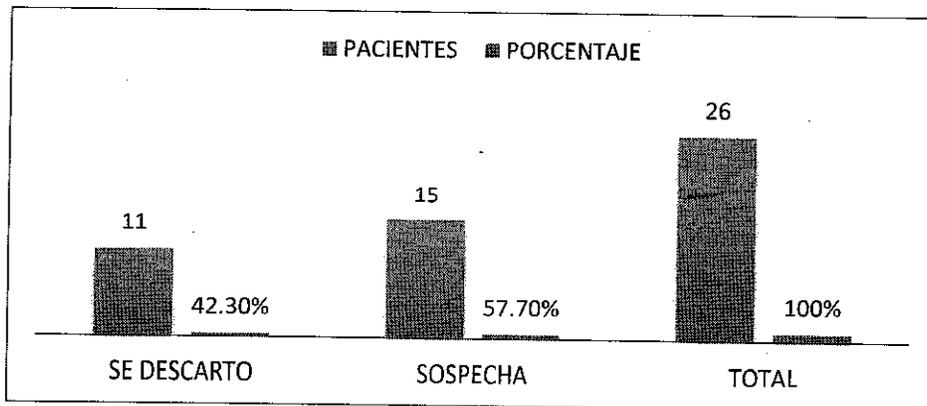
Gráfica No 8: Percentil de peso en Niños graficas CDC



Fuente: Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Nefrología y clínica de Down

Del total de pacientes de Genero masculino(n=14) el 71,5% estuvieron por debajo del percentil 5 y el resto de la población que corresponde al 28,5 % en el P 5-25 de las graficas de la CDC.

Grafica No 9: Pacientes con sospecha de ATR y número de paciente que se descartó ATR.



Fuente: Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Nefrología y clínica de Down

Del total de pacientes (n=26); el 42.3% de paciente (n=11) se descartó acidosis tubular renal en la primera fase del estudio; mientras que el 57.7% de paciente (n=15) presentaron sospecha de ATR, por lo tanto requirieron continuación de abordaje de acuerdo a laboratorios de segunda fase.

Tabla No 1: Valores de gasometria en pacientes que cumplieron criterios de inclusion al estudio.

VARIABLE	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
pH	7,34	7,3	7,4
HCO ₃ (mmol/L)	23	18,4	26,6
PCO ₂ (mm/Hg)	43,2	22,4	52,9

fuentes: Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Nefrología y clínica de Down.

Del total de pacientes (26) que ingresaron al estudio en la primera fase, la mediana de pH fue 7,34 con mínima de 7,3 y máxima 7,4.

En cuanto a la mediana del HCO₃ fue de 23 mmol/L, con mínima de 18,4 mmol/L y máxima de 26,6 mmol/L.

La mediana de PCO₂ fue de 43,2 mm/Hg, con mínima de 22,4 mm/Hg y máxima de 52,9 mm/Hg.

Tabla No 2: Valores de Electrolitos sericos en pacientes que cumplieron criterios de inclusion al estudio.

VARIABLE	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
Na (mmol/L)	138	129	141
K (mmol/L)	4,2	3,2	5,6
Cl (mmol/L)	105	102	110
P (mg/dL)	5,4	5	5

Fuente: Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Nefrología y clínica de Down.

Del total de pacientes que fueron incluidos en el estudio (n=26) solo dos pacientes presentaron alteraciones, hipokalemia de 3.2 y hiponatremia de 129.

Con respecto al Cloro se observó una mediana 105 mmol/L, con máxima de 110 meq/L y mínima de 102 meq/L.

Ninguno de estos pacientes presentó alteraciones en calcio o fósforo sérico.

Tabla No 3: Variables numericas primera fase en pacientes que cumplieron criterios de inclusion al estudio.

VARIABLE	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
Creatinina (mg/dL)	0,36	0,22	0,48
Albúmina (g/dL)	4,1	3,2	4,5
Brecha aniónica	9,99	0	13,8
pH urinario	5	5	8

Fuente: Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Nefrología y clínica de Down

En esta gráfica se demuestra que los valores de Creatinina se encuentra con una mediana de 0.36 mg/dL, su valor mínimo de 0,22mg/dL, y un valor máximo de 0,48 mg/dL correspondiendo a valores normales.

En cuanto a los valores de albumina se observó que todos los paciente (n=26) presentan valores normales de albumina .

La brecha aniónica en todos nuestros pacientes se mantuvieron en valores normales con una media en 9,99.

La mediana de pH urinario es de 5 , con mínima 5 y máxima de 8.

Las tablas previas demuestran que de los 26 pacientes que ingresaron al estudio, 15 pacientes presentaron sospecha de ATR , de los cuales se refirieron al servicio de nefrologia pediatria del Instituto Nacional de Pediatria para continuar la segunda fase del estudio.

DISCUSION

A nivel mundial, la prevalencia global de síndrome de Down es de 10 por cada 10.000 nacimientos vivos. Pero hay notables diferencias entre países que dependen prioritariamente de sus variables socioculturales, en México el Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas (RYVEMCE) informó una prevalencia del 11.37 por 10,000 nacimientos, para el periodo 2004-2008; dada la prevalencia importante, y que en la actualidad se aumentado la esperanza de vida, es importante y necesario investigar patologías que interfieran en su crecimiento .

Partiendo de esto y con el interés específico en la acidosis tubular renal como una de las causas y el sobre diagnóstico actual, se hizo necesario realizar este estudio que se basa en demostrar la asociación de ATR en el síndrome de Down.

Actualmente No existe una estadística nacional en México sobre la frecuencia de la ATR, según el estudio llevado a cabo por Mul y colaboradores, en los Países bajos , reporta una probabilidad de ATR de 33 por cada 5.600.000 = 5.9 por cada 100.000 nacimientos.²⁷ En pacientes con síndrome de Down, según Kupferman J, la prevalencia de malformaciones renales y del tracto urinario en la población con S. de Down fue 3,2% en comparación con 0,7% de las personas sin S. de Down²⁸.

El Instituto Nacional de Pediatría cuenta con una población de niños con síndrome de Down de aproximadamente 700 pacientes de los cuales se habían diagnosticado en algún momento, casi un 6 % de ellos con ATR.

En este trabajo se buscó encontrar la asociación entre S. de Down y ATR en los casos en que tenían peso y talla bajos (signos más frecuentes en ATR) o antecedente de diagnóstico previo de ATR o malformaciones renales o urológicas para evaluar si la asociación era cierta o era debida a procedimientos diagnósticos incompletos.

Se estudiaron 26 casos, el inicio de recolección de datos fue desde agosto hasta diciembre del 2016, estos resultados son preliminares ya que el estudio se llevara a cabo hasta el 2018.

Cada uno de los que se incluyó, tenían clínicamente retraso en el crecimiento o no ganancia de peso.

Actualmente no hay en México tablas de percentiles para niños con S. de Down, si bien próximamente se publicarán tablas y gráficas de peso y talla para S. de Down. En nuestro estudio utilizamos los valores de la CDC (*Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de Salud*).

El análisis del crecimiento en longitud / talla/peso demostró un patrón parecido entre niños y niñas, comprobando la falla en el medro.

El resultado preliminar en cuanto a la talla demostraron que el 88,5%, niña (83.3%); niños (92.8%) se encontraron por debajo del percentil 3, de acuerdo a las gráficas de la CDC para la población general niñas y niños respectivamente, el 11.5 % entre el percentil 3-25, demostrando que la mayoría están en talla baja.

En cuanto al peso el 73% estuvieron por debajo de la percentil 3 y el 27 % entre la P3 y 25 de las gráficas de la CDC, demostrando nuevamente que todos están por debajo de los valores ideales de talla y peso de la población general.

En un estudio se encontró que los parámetros de crecimiento solo identifican una tercera parte de los niños con ATR. La combinación de parámetros auxológicos es fundamental, lo cual incrementaría la sensibilidad en cuanto a la sospecha de ATR. Es así que según Mul y colaboradores; si se eligiera un único criterio auxiliar, en niños menores de 3 años por ejemplo solo la Talla -2 DS. tendría una sensibilidad aproximada de 61% de diagnosticar probable ATR; si presenta talla y peso bajo -2 DS la sensibilidad aumentaría a 65%.²⁷

En la gráfica 9, se describe las variables categóricas donde se observa que en 15 pacientes que corresponde al el 57,7%, se descartó acidosis tubular renal en la primera fase del estudio; mientras que en 11 pacientes que corresponde al 42.3% presentaron sospecha de ATR y continúan a la segunda fase, para confirmar o descartar ATR.

Con relación a los estudios de laboratorio, notamos que los que presentaban acidosis metabólica, ésta no era severa, el potasio estuvo bajo en 2 pacientes, todos tenían creatinina sérica normal.

De acuerdo a la primera fase, los datos encontrados mostraron que se descartó en la mitad de los pacientes estudiados el diagnóstico de ATR, sugiriendo que los niños con S. de Down, tienen peso y talla bajos comparados con la población general y que a menos que existan otros datos clínicos o de laboratorio, el retraso en crecimiento es propio del S. de Down y que no se debería pensar en ATR. Los 11 pacientes restantes, ninguno tenía criterios gasométricos para diagnosticar ATR aunque si resultados dudosos que obligan a practicar estudios complementarios para confirmar o descartar el diagnóstico.

CONCLUSIONES

- 1.- El síndrome de Down es uno de los trastornos genéticos más comunes asociado con muchas disfunciones sistémicas, entre las más representativas son la talla y peso bajo con respecto a la población general, por lo tanto es necesario estudiarlos con graficas propias aplicadas a población de México.
- 2.- El inicio tardío en el tratamiento de ATR, se deben principalmente al retraso en el diagnóstico, tanto en detectar el cuadro clínico sindromático, como de la enfermedad causante de la ATR.
- 3.- El papel del pediatra es fundamental en sospechar, detectar y abordar en primera estancia signos y síntomas de ATR, que va dirigido a evitar complicaciones, lo que se logra con el diagnóstico y tratamiento tempranos.
- 4.- Ante la sospecha clínica y al confirmar acidosis metabólica, de acuerdo a los criterios establecidos ya mencionados, se deberá iniciar tratamiento alcalinizante y referir a médico especialista (nefrólogo pediatra) para clasificar tipo de ATR y continuar el tratamiento.
- 6.- Al no contar con estudios de esta enfermedad en niños mexicanos, de la población general y mucho menos en pacientes con síndrome de Down, se hace necesario e importante continuar con este tipo de estudios con la finalidad de estimar la prevalencia de ATR y en caso de ser alta, sensibilizar al pediatra para el correcto diagnóstico, tratamiento y referencia.

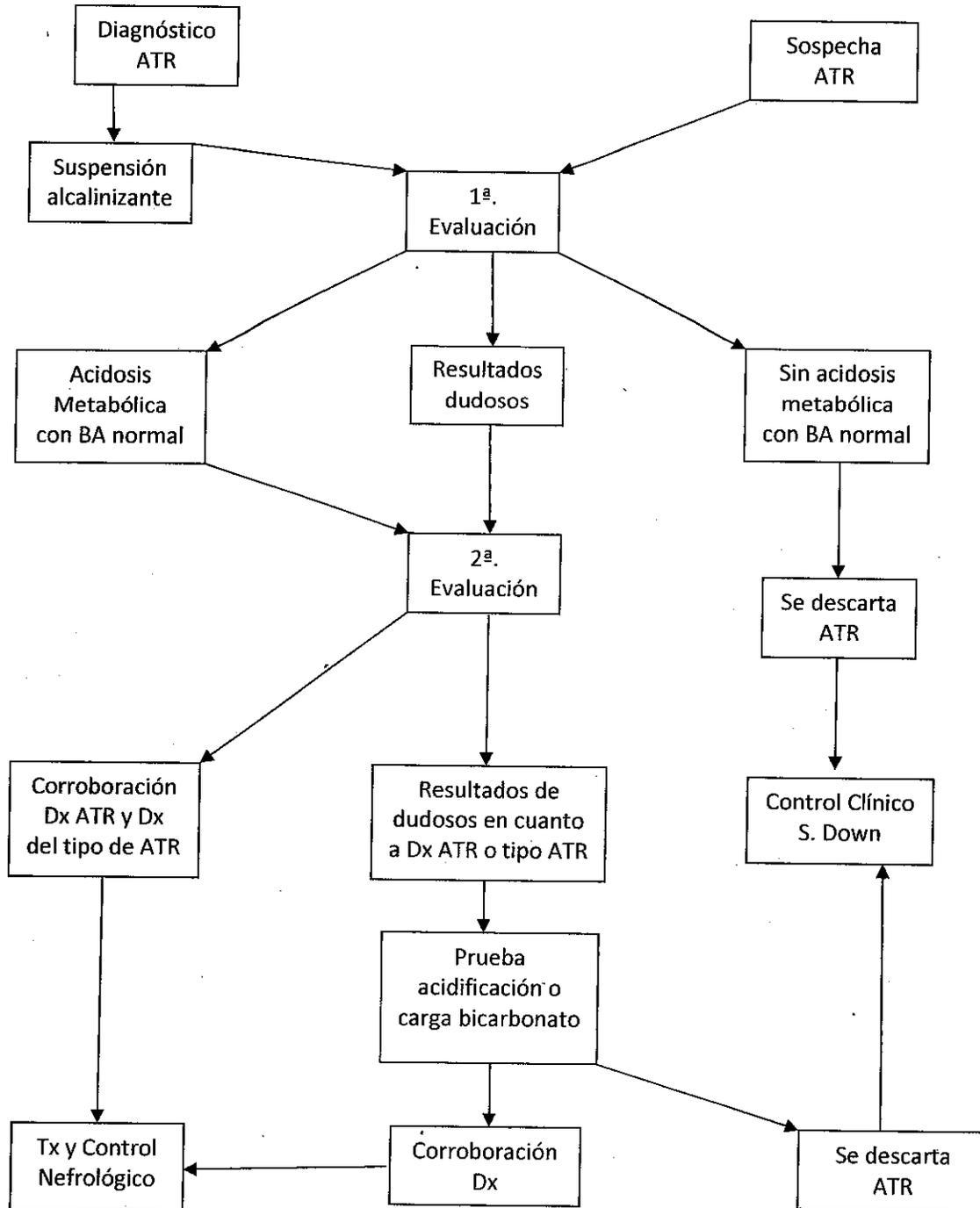
REFERENCIAS

1. On Line Mendelian Inheritance in Man OMIM. 190685 Down syndrome [consultado 22 Abr2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
2. Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. C R Hebb Seances AcadS ci. 1959;248:1721-2
3. Delabar JM, Theophile D, Rahmani Z, Chettouh Z, Blouin JL, Prieur M, et al. Molecular mapping of twenty-four features of Down syndrome on chromosome 21. Eur J Hum Genet. 1993; 1:114-24. Medline
4. Pueschel SM. Clinical aspects of Down syndrome from infancy to adulthood. Am J Med Gen Supp 1990;7:52-56
5. Cronk C, ScD, C. Allen, Crocker, Siegfried M, et al. Growth Charts for Children With Down Syndrome: 1 Month to 18 Years of Age. Pediatrics 1988;81;102
6. Durán X, Domech Q, Corretger de la Calzada M, Gassió Subirachs R ,et al. Revista médica internacional sobre el síndrome de Down, 2004;8: 34-46.
7. Zemel Babette S, Pipan M, Stallings V, Hall W, et al. Growth Charts for Children. Pediatrics 2015;136:e1204
8. Van Gameren-Oosterom , Van Dommelen P, Oudesluys-Murphy AM, Buitendijk SE, Van Buuren S, et al. Healthy Growth in Children with Down Syndrome. PLoS One,2012;7(2):e31079.
9. Jeanne N, Valenzuela B, Passarelli M, Coates M; Rev Paul Pediatr 2011;29(2):261-9.
10. Kupferman JC, Druschel CM, Kupchik GS. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with Down syndrome. Pediatrics 2009; 124; e615-21.
11. Mercer ES, Broecker B, Smith EA, Kirsch AJ, Scherz HC, A Massad C. Urological manifestations of Down syndrome. J Urol. 2004; 171:1250-3.
12. Málaga S, Pardo R, Málaga I, Orejas G, Fernández-Toral J. Renal involvement in Down syndrome. Pediatr Nephrol. 2005; 20:614-7.
13. Said SM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, Al Masri O, Marple J Nasr SH. Acquired glomerular lesions in patients with Down syndrome. Hum Pathol. 2012; 43:81-8.
14. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. Nat Rev Nephrol 2010; 6:274-85.

15. Paulev PE, Zubieta-Calleja GR. Essentials in the diagnosis of acid-base disorders and their high altitude application. *J. Physiol Pharmacol* 2005; 56 (suppl 4): 155-170.
16. Rangel-Carrillo ML, Bañuelos-Vázquez-Mercado J. Valores normales de gasometría arterial en niños de la Ciudad de México. *Rev Mex Anest y ter int.* 1975; 24:191-94.
17. Sánchez-Molina M. Valores de referencia de pH y gases arteriales en niños y adultos de San José Costa Rica. *Rev Costarric. Cient med.* 1986; 7:343-8.
18. Burrit MF, Slockbrwer JM, Forsman RW, Offord KP, Bergstrath EJ, Smithson WA. Pediatric reference intervals for 19 biologic variables in healthy children. *Mayo ClinProc.* 1990; 65:329-36.
19. Sharma M, Sarnaik AP. Approach to the child with metabolic acidosis. UpToDate [Homepage on the Internet]. Filadelfia: Wolters Kluwer; [Updated: Jul 02, 2013]; [Review: Apr 2015; Cited: May 22, 2015]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-metabolic-acidosis>
20. Kaplan L, Frangos S. Clinical review: acid-base abnormalities in the intensive care unit. *Critical Care.* 2005;9(2):198-203 application. *J Physiol Pharmacol.* 2005 Sep;56(Suppl 4):155-170
21. Kraut JA, Nagami GT. The serum anion gap in the evaluation of acid-base disorders: what are its limitations and can effectiveness be improved? *Clin J AM Soc Nephrol.* 2013; 8(11): 2018-2024
22. García de la Puente S. Acidosis tubular renal. *Acta Pediatr Mex.* 2006; 27(5): 268-278
23. Rocha Gómez MI, Zaltzman GS, García de la Puente S. Utilidad de la recolección urinaria de 2 horas para el diagnóstico del tipo de acidosis tubular renal. *Acta Pediatr Mex.* 2015; 36: 322-9.
24. Gil-Peña H, Mejía N, Santos F. Renal Tubular Acidosis. *J Pediatr.* 2014; 164(4): 691-698
25. Bagga A, Sinha A. Evaluation of renal tubular acidosis. *Indian J Pediatrics,* 2007; 74 (7): 679-686.
26. Doğan CS, Uslu-Gökçeoğlu A, Comak E, Alimoğlu E, Koyun M, Akman S. Renal function and linear growth of children with nephrocalcinosis: a retrospective single-center study. *Turk J Pediatr.* 2013; 55(1): 58-62.
27. Mul D., Grote FK, Goudriaan JR. Should Blood Gas Analysis Be Part of the Diagnostic Workup of Short Children Auxological Data and Blood Gas Analysis in Children with Renal Tubular Acidosis. *Pediatrics.* 2010;74:351-357

28. Kupferman JC, Druschel CM, Kupchik GS. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with Down syndrome. *Pediatrics* 2009; 124; e615-21

ANEXO 4. FLUJOGRAMA



ANEXO 6 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre Paciente: _____ No. Registro: _____

Fecha: _____ Edad: _____ Años Sexo: _____
F _____ M _____

Peso: _____ Kg Percentil: _____ Talla: _____ Cm
Percentil: _____

Percentil Peso/Talla: _____

Determinaciones en Sangre:

pH: _____ Unidades. HCO₃: _____ mol/L
pCO₂: _____ mm/Hg
Na: _____ mol/L Cl: _____ mol/L K: _____
_____ mol/L
Ca: _____ mg/dl. P: _____ mg/dl.
Creat. _____ mg/dl
Albúmina: _____ g/L

Determinaciones en Orina:

pH: _____ Unidades. HCO₃: _____ mmol/L Na: _____
_____ mmol/L
Cl: _____ mmol/L K: _____ mmol/L Ca: _____
_____ mg/dL.
P: _____ mg/dL Creat: _____ mg/dl.

Variables calculadas:

Brecha Aniónica Plasmática: _____ mmol/L
Brecha Aniónica Urinaria: _____ mmol/L
Fracción Excretada de CHO₃: _____ %
Reabsorción tubular de fósforo: _____ %
Relación urinaria Ca/creat.: _____ mg/mg
Relación Citrato Creatinina: _____ mg/g

Ultrasonido Renal y de Vías Urinarias: Si

Resultado: _____

Nefrocalcionosis: No

Cistouretrografía: Si No

Resultado _____

Otros estudios de Imagen: Si No

Cuál: _____

Resultado: _____

Prueba de acidificación o Carga de Bicarbona Si No

Resultado: _____
