



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

CAUSABILIDAD DE ACIDOSIS TUBULAR RENAL
ADQUIRIDA EN PACIENTES DEL HOSPITAL INFANTIL
DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA

DRA. NAYELI MARISOL RODRÍGUEZ VELASCO

TUTOR ACADÉMICO:
DR. JOSÉ CARLOS ROMO VÁZQUEZ

CO TUTORA ACADÉMICA:
DRA. IRMA ESTHER DEL MORAL ESPINOSA

TUTOR METODOLÓGICO:
D. EN C. ALFONSO REYES LÓPEZ



Ciudad de México, Febrero 2019



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.

HOJA DE FIRMAS

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

TUTORES:



DR. JOSÉ CARLOS ROMO VÁZQUEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DRA. IRMA ESTHER DEL MORAL ESPINOSA
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



M. EN C. ALFONSO REYES LÓPEZ
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DEDICATORIA

A mi madre Angélica

Quien es la persona más importante en mi vida y uno de los pilares esenciales en mi formación como médico pediatra. Gracias a tu esfuerzo, dedicación, amor y apoyo incondicional que me has dado en cada paso recorrido en este largo camino profesional. Angie, un logro más obtenido gracias a ti, gracias por permitirme hacer uno de mis sueños realidad. Te amo con todo mi corazón.

A mi mejor amiga Mussaret

Las palabras amistad, amor, hermandad, solidaridad y apoyo incondicional sólo pueden definirte como la persona que has sido en mi vida, desde hace 12 años y sé que lo serás 100 años más. Sabes lo importante, indispensable y especial que eres en mi vida personal y profesional; este logro es en parte gracias a ti, mi persona favorita de toda la vida.

A mi mamá Margarita

Definitivamente sin tu amor, tu cariño, tus palabras de admiración y sobre todo, tu ejemplo de fortaleza física y mental, este logro no hubiera sido posible. Eres la persona a la que más admiro en este mundo, gracias por tantos años que me has permitido disfrutarte así como a tus maravillas culinarias. Siempre te amaré mi mujer maravilla.

A mis amigos

Maribel, Andrea, Roberto, Paola, Fede bebé, Jimena, Aldo, Daniel, Silvie, Arlene, Víctor, Grecia, Roberto, Marité, Ivonne, Carlos. Sin duda cada uno de ustedes sabe el significado y la importancia que han tenido en mi vida. De manera particular, les agradezco el no permitirme dejarme caer cuando estaba agotada

física y mentalmente, el darme una palabra de aliento, un hombro para consuelo así como incontables sonrisas y risas al compartir tantos momentos inolvidables. Son mis hermanos de corazón, mi familia por elección.

ÍNDICE

Resumen.....	6
Introducción.....	8
Antecedentes.....	11
Marco teórico.....	13
Definición.....	13
Epidemiología.....	13
Clasificación de los defectos de acidificación renal.....	14
Etiología.....	14
Mecanismos de los defectos de acidificación renal.....	23
Manifestaciones clínicas.....	32
Diagnóstico por hallazgos de laboratorio.....	33
Tratamiento.....	37
Complicaciones.....	40
Planteamiento del problema.....	41
Pregunta de investigación.....	42
Justificación.....	43
Objetivos.....	44
Métodos.....	45
Definición de variables.....	47
Plan de análisis estadístico.....	49
Consideraciones éticas.....	50
Resultados.....	51
Discusión.....	57
Conclusiones.....	60
Limitaciones.....	62
Cronograma.....	63
Referencia bibliográfica.....	64

I. RESUMEN

La acidosis tubular renal (ATR) comprende un grupo de entidades clínicas cuya característica en común es la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica con hiato aniónico normal, secundario a una falla en la reabsorción tubular de bicarbonato (ATR proximal o tipo 2), a una falla en la excreción de iones hidrógeno (ATR distal o tipo 1) o con presencia de hiperkalemia (ATR tipo 4). La ATR puede tener una etiología primaria o aislada (esporádica o genética, ésta última con transmisión autosómica dominante y recesiva) o secundaria (donde se incluye el Síndrome de Fanconi; diversas enfermedades de origen autoinmune, ingesta de diversos fármacos y tóxicos, así como enfermedades renales tubulointersticiales y obstructivas).

En México no se tiene reportados datos epidemiológicos sobre la incidencia de dicha condición clínica debido a la falta de un registro de enfermedades renales; sin embargo, se sabe que su diagnóstico ha ido en aumento debido a errores en la interpretación de la fisiopatología, en la interpretación de estudios de laboratorio o falla en el diagnóstico de la entidad primaria relacionada con la ATR.

El presente trabajo se enfoca en determinar la causabilidad de ATR adquirida en pacientes del Hospital Infantil de México con el fin de contar con datos epidemiológicos respecto a la etiología adquirida de dicha entidad clínica en nuestro país.

Se llevó a cabo la descripción y análisis de 48 pacientes con el diagnóstico de ATR adquirida en el Hospital Infantil de México, en un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo en un periodo de 8 meses, donde se observó que la edad más frecuente a la cual se realizó el diagnóstico de ATR adquirida fueron 4 años, sin embargo se encontró a la etapa lactante como la más

frecuente al momento del diagnóstico. Como principal causa de ATR adquirida se encontró el uso de fármacos anticoliciales, principalmente el ácido valproico a dosis de 20-30mg/kg/día, relacionado a las comorbilidades de los sujetos de la muestra.

El tipo de ATR adquirida más frecuente fue la distal o tipo 1, dato compatible con la literatura mundial al ser considerada como la más frecuente tanto en ATR primaria como adquirida. La principal complicación manifestada fue la nefrocalcinosis, reportada en todos los pacientes a través de imágenes ecográficas renales. El tratamiento alcalinizante más utilizado en los pacientes de nuestro estudio fueron los citratos con sodio y potasio, dato coherente y compatible con el tipo de ATR adquirida más frecuente, la tipo distal.

Es importante que ante la sospecha de ATR se debe iniciar un adecuado abordaje diagnóstico, con el fin de determinar el factor causable y tipo de ATR, y con base en el resultado, poder iniciar un tratamiento oportuno y evitar complicaciones que pudieran llevar a nuestros pacientes a una falla renal crónica e irreversible.

II. INTRODUCCIÓN

El riñón mantiene y controla el equilibrio ácido-base de la sangre a través de tres mecanismos: la filtración y la reabsorción del bicarbonato, la excreción de los ácidos (o de álcali) y la síntesis de amonio y de bicarbonato. La mayoría del ácido producido en el cuerpo se excreta como CO₂ por los pulmones¹⁸. En el riñón se llevan a cabo dos procesos bioquímicos acoplados: la reabsorción del bicarbonato y la síntesis, secreción, reciclaje y excreción urinaria del amonio⁷.

En condiciones fisiológicas, el espacio extracelular se mantiene con un pH alcalino —con una brecha estrecha, pH 7.40 ± 0.5 — que indica una escasa presencia de hidrogeniones libres en dicho espacio corporal a pesar de la abundante cantidad de hidrogeniones que se producen diariamente en el organismo, gracias a la capacidad renal de eliminación de los mismos. La principal fuente de producción de H⁺ orgánicos deriva de la dieta proteica y, por ende, del metabolismo de los aminoácidos (particularmente de la leucina, la isoleucina, la metionina y la lisina), así como de la formación de hidroxapatita a partir de los depósitos de calcio y de fosfato durante el crecimiento óseo en la edad pediátrica. Con el objeto de lograr el equilibrio ácido-base, la eliminación de hidrogeniones debe igualar la velocidad de producción, lo cual ocurre durante la regulación fina en los túbulos colectores⁴.

La acidosis tubular renal (ATR) es la alteración fisiopatológica del metabolismo ácido-base caracterizada por la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica con anión gap normal, que se origina por la pérdida renal de bicarbonato o por la reducción en la excreción tubular renal de hidrogeniones⁴ con una función glomerular relativamente normal^{3,13,14}.

La ATR se presenta con baja frecuencia en la edad pediátrica, con una prevalencia menor de 1:10. La etiología depende del tipo de ATR. La ATR distal o

tipo 1, se caracteriza por la incapacidad de excretar hidrogeniones y eliminar el amonio del espacio intersticial de los túbulos colectores a la orina, lo cual deriva en el desarrollo de acidosis metabólica sistémica hiperclorémica, con hipokalemia y el desarrollo de nefrocalcinosis; en todos los casos se acompaña de sordera neurosensorial, temprana o tardía. La ATR proximal o tipo 2, se caracteriza por alteraciones en la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal de la nefrona ², casi siempre se acompaña de Síndrome de Fanconi secundario a enfermedades metabólicas (en el que hay, además de acidosis metabólica, glucosuria, hiperaminoaciduria y fosfaturia que condicionan hipofosfatemia y raquitismo ³), tal como la cistinosis, mientras que la ATR proximal primaria, en ausencia de Síndrome de Fanconi, es sumamente rara. En la ATR tipo 3 o mixta existe una alteración genética de tipo autosómico recesivo que se manifiesta como ATR proximal y ATR distal ¹⁷. La ATR tipo 4 se asocia a enfermedades que se acompañan de hipoadosteronismo primario o a pseudohipoadosteronismo, cursando con hiperkalemia ¹.

La sospecha de ATR se basa en la presentación clínica de diversos signos y síntomas como anorexia, episodios de vómito, poliuria, polidipsia, detención del crecimiento, debilidad o parálisis muscular, raquitismo, nefrocalcinosis, litiasis renal y sordera neurosensorial temprana o tardía ^{1,5}. El diagnóstico se corrobora con los exámenes de laboratorio que deben incluir la demostración de acidosis metabólica hiperclorémica con hiato aniónico sanguíneo normal y con pH sanguíneo menor a 7.35, en pacientes con acidosis metabólica descompensada. En el caso de una ATR secundaria, es importante determinar el diagnóstico de la enfermedad sistémica que la origina ¹.

Las causas secundarias de ATR proximal incluyen el síndrome de Fanconi, síndrome nefrótico, postrasplante renal, drogas e inhibición de la anhidrasa carbónica. La acetazolamida y algunos medicamentos anticonvulsivantes, como el topiramato, inducen el cuadro de ATR proximal al inhibir la acción de la anhidrasa

carbónica tipo IV (ACIV). La ATR distal puede surgir en el contexto de diversas enfermedades; entre los trastornos genéticos está la enfermedad de células falciformes, la enfermedad de Wilson, la intolerancia hereditaria a la fructosa, la hiperoxaluria primaria, la hipofosfatemia ligada a X y la hipomagnesemia familiar-hipercalciuria con nefrocalcinosis. La hipercalcemia puede conducir a una ATR distal secundaria en los entornos de hiperparatiroidismo primario, hipertiroidismo, intoxicación con vitamina D y nefrolitiasis hipercalciúrica idiopática. Por su parte, las enfermedades autoinmunes asociadas incluyen nefritis lúpica, síndrome de Sjögren (con una incidencia del 33-73% ²⁴), cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica activa, tiroiditis, artritis reumatoide y alveolitis fibrosante. Entre las enfermedades renales que pueden conducir a una ATR distal se encuentran amiloidosis, gammopatías, crioglobulinemia, nefritis tubulointersticial, nefropatía de los Balcanes, rechazo de trasplantes, nefropatía obstructiva y nefropatía por reflujo. Los fármacos asociados incluyen analgésicos (abuso crónico), ciclosporina, litio, trimetoprim, pentamidina, amilorida, anfotericina, foscarnet, ocratoxina y exposición ambiental al vanadato ^{2, 22}.

El tratamiento a largo plazo con la administración de soluciones alcalinizantes (con citrato o bicarbonato de sodio y potasio) para mantener niveles normales de bicarbonato en el suero, lo que induce la recuperación de la velocidad de crecimiento, corrige las alteraciones electrolíticas de los diferentes tipos de ATR (hipocitraturia, hipercalciuria, hiperkalemia) y evita o detiene el desarrollo de nefrocalcinosis en niños con ATR distal ².

III. ANTECEDENTES

La acidosis tubular renal (ATR) es una forma de acidosis metabólica secundaria a la falta de excreción de protones o pérdida de bicarbonato. Este trastorno metabólico es responsable de la acidosis sin brecha aniónica elevada. Los estudios moleculares han identificado defectos genéticos o adquiridos que afectan a los transportadores de protones y bicarbonatos en muchas formas de ATR.

Esta enfermedad fue descrita inicialmente en 1935 por Reginald Lightwood (Lighthwood R, 1935), siendo confirmada como un trastorno tubular renal en 1946 por Albright (Albrighth F, 1946), que introdujo el término de nefrocalcinosis, y en 1951, Pines y Mudge (Pines K, 1951) designaron el término de acidosis tubular renal (ATR) ¹⁷.

La acidosis tubular proximal (ATR proximal), descrita por primera vez por Rodríguez Soriano y colaboradores, consiste en una reducción en la reabsorción proximal tubular de bicarbonato y no se acompaña de hipocalcemia, hipercalciuria ni hiperfosfaturia ¹⁶.

La acidosis tubular distal (ATR distal) fue descrita por primera vez por Lightwood y Butler y sus colaboradores en la década de 1930 ¹⁵; se caracteriza por la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica resultante de una deficiencia en excreción renal de protones (H⁺) en la parte distal de la nefrona y generalmente va acompañada de nefrocalcinosis y / o litiasis renal.

En la acidosis tubular renal tipo 3 (ATR tipo 3), se encuentra una alteración genética de tipo autosómico recesivo que afecta tanto de forma distal como proximal, ligado a una deficiencia de la anhidrasa carbónica tipo II. Este tipo de

ATR parece tener mayor relación a un síndrome con calcificaciones cerebrales, llamada Guibaud-Vainsel, y tiene asociación con dismorfismo facial y pérdida auditiva conductiva ¹⁷. Anteriormente se utilizaba esta categoría para definir a los pacientes que en edad de la lactancia presentaban también pérdida proximal de bicarbonato en la orina; sin embargo, debido a que esta pérdida es transitoria, se ha eliminado esta categoría ².

El hipoaldosteronismo, al que está relacionado la acidosis tubular renal tipo 4 (ATR tipo 4), tiene como consecuencia una hiperkalemia característicamente asociada a acidosis metabólica¹⁷. Este tipo de ATR en pacientes con nefropatías intersticiales crónicas (resistencia a la aldosterona) a menudo se asocia con insuficiencia renal ¹⁸.

Debido a la controversia que ha surgido de la hipótesis del sobrediagnóstico de la ATR en niños en nuestro país, generada por la falta de homogeneidad de los criterios diagnósticos y a la diversidad en los recursos en las diferentes instituciones, aunado a los avances en el diagnóstico molecular de las formas genéticas y a la existencia de variedades secundarias e incompletas de ATR fue necesaria la realización de una guía de práctica que permitiera a pediatras, gastroenterólogos, endocrinólogos pediatras y nefrólogos pediatras estandarizar criterios y estudios diagnósticos para disminuir el riesgo de complicaciones a largo plazo con la detección temprana y oportuna de todas las variedades de ATR en el país ¹⁷.

IV. MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN

La acidosis tubular renal (ATR) es la alteración fisiopatológica del metabolismo ácido-base con función glomerular normal ⁴ que se caracteriza por la presencia persistente de acidosis metabólica hiperclorémica ocasionada por la pérdida renal de bicarbonato debido a una incapacidad en su reabsorción en los túbulos proximales (ATR proximal o tipo 2) o por la reducción de la excreción tubular renal de hidrogeniones (ATR distal o tipo 1). La ATR tipo 4 o hiperkalémica obedece a alteraciones del metabolismo de la aldosterona; ocasionando una alteración en la acidificación urinaria. ^{3, 7, 9, 10, 11}.

EPIDEMIOLOGÍA

En nuestro país se desconoce la incidencia de ATR, principalmente debido a la falta de un registro de enfermedades renales. En la mayoría de los países europeos la incidencia es también poco frecuente³. Rocha Gómez y colaboradores en 2015 afirmaron que dicha condición es relativamente frecuente ya que corresponde a aproximadamente 1% de los expedientes del Instituto Nacional de Pediatría. ⁵

A pesar de esto, en los últimos años se ha percibido un alarmante sobrediagnóstico 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 ³. En relación a lo anterior, el gran número de casos con falso diagnóstico de acidosis tubular renal ha conducido a las autoridades sanitarias de México a solicitar la elaboración de una guía para el diagnóstico y

tratamiento de la enfermedad, siendo el único país en el mundo que cuenta con esta guía.^{6, 17}

CLASIFICACIÓN DE LOS DEFECTOS DE ACIDIFICACIÓN RENAL

En la actualidad, se denomina ATR distal o tipo 1 cuando no ocurre la excreción de hidrogeniones en el túbulo conector, el colector inicial y el colector cortical y medular externo. La ATR proximal o tipo 2 se caracteriza por una reducción en la reabsorción de bicarbonato (HCO_3) en el túbulo proximal. La ATR tipo 4 o con hiperkalemia se presenta debido a la resistencia al efecto de la aldosterona o a un déficit de esta hormona^{4,14}.

ETIOLOGÍA

Según la etiología, la ATR proximal se clasifica de la manera siguiente:

- A. Primaria o aislada: clínicamente se presenta sólo con bicarbonaturia, sin otras alteraciones urinarias. Puede ser esporádica o genética. A su vez, las determinadas genéticamente se transmiten en forma autosómica dominante o recesiva.
- B. Secundarias: se presenta en forma simultánea con otras alteraciones tubulares, denominado síndrome de Toni-Debré Fanconi así como por diferentes alteraciones genéticas (Síndrome de Silverman Russell, Síndrome de Lowe), tóxicas, inmunológicas (Síndrome de Sjögren, mieloma múltiple), metabólicas (amiloidosis, glucogenosis, enfermedad de Wilson, cistinosis, galactosemia, citopatías mitocondriales) y renales (Síndrome nefrótico, trombosis de la vena renal, nefritis intersticial aguda, trasplante renal). También se incluyen las generadas por toxicidad por metales pesados y medicamentos (acetazolamida, topiramato¹⁰, gentamicina,

cisplatino, ciclosporina, tetraciclinas, ácido valproico ⁶, ifosfamida, 6-mercaptopurina, deferasirox (agente quelante ³⁷) y tenofovir ¹¹).^{12,14}

En casos raros, el tratamiento a largo plazo con ácido valproico también puede causar Síndrome de Fanconi. Los mecanismos de toxicidad del ácido valproico no se encuentran claros, sin embargo se ha sugerido un efecto tóxico directo efecto sobre las mitocondrias de los túbulos proximales ⁴⁰.

En 2005, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EU aprobó el deferasirox como agente quelante oral para pacientes mayores de 2 años que sufren de síndromes de sobrecarga de hierro. Deferasirox se une al hierro con alta afinidad, lo que facilita su excreción a través de las heces y aproximadamente el 8% del medicamento y sus metabolitos se excretan por el riñón. El síndrome de Fanconi aparece como una complicación infrecuente en el 0.1% al 1% de los pacientes tratados con este agente. Una revisión de la literatura reveló menos de una docena de informes de casos que documentan una disfunción renal significativa en el contexto del uso de deferasirox. Las lesiones descritas incluyen síndrome de Fanconi, nefritis intersticial aguda, pérdida de calcio e insuficiencia renal aguda. Aunque se desconoce el mecanismo de la lesión renal, una carta al American Journal of Kidney Diseases en marzo de 2010 del Dr. Robert Hider sugiere que la nefrotoxicidad del deferasirox está asociada con la carga triple negativa del compuesto deferasirox-hierro. La carga negativa atrapa el compuesto intracelularmente, lo que daña la célula tubular proximal de la nefrona ³⁷.

Existen varios efectos secundarios renales asociados con el uso de ifosfamida. La toxicidad consiste principalmente en los túbulos proximales, y en casos raros, en los túbulos distales. La tubulopatía proximal inducida por ifosfamida da como resultado glucosuria, aminoaciduria y fosfaturia con presencia de un anión gap normal. La ATR proximal en el contexto de Síndrome de Fanconi no es rara en

pacientes tratados con ifosfamida (4.6% de los pacientes); dentro de los factores de riesgo se encuentran las dosis acumulada de ifosfamida y una menor edad del paciente. La frecuencia de la disfunción tubular subclínica es de hasta 90% ⁴⁰.

Por otra parte, la ATR proximal inducido por platinos ha sido descrito tanto de forma aislada como parte del Síndrome de Fanconi. El Síndrome de Fanconi inducido por cisplatino es causado por un efecto tóxico directo sobre el transportador de aminoácidos en el túbulo contorneado proximal. También es bien sabido que los inhibidores de la anhidrasa carbónica, tal como la acetazolamida, causan ATR proximal aislada y además se ha asociado a la ATR tipo 3 o mixta ^{17,40}.

Se ha visto que los aminoglucósidos pueden interferir con los mecanismos de transporte específicos en el sistema tubular primario produciendo un Síndrome de Fanconi. Generalmente, se observa en pacientes con enfermedad renal preexistente, pero existen algunos informes de pacientes con función renal normal que fueron afectados por estos fármacos. La gentamicina entra a la célula y puede disminuir la función de los ribosomas mitocondriales e interferir con la conversión de ADP a ATP, en consecuencia, se inhibe la bomba Na⁺-K⁺ATPasa y otros transportadores de solutos dependientes de Na⁺, incluidos los transportadores para aminoácidos, ácido úrico y glucosa. Una acción similar intracelular que afecta la función de los ribosomas mitocondriales sucede con las tetraciclinas ⁴⁰.

La ATR distal se clasifica en:

- A. Primaria: se presenta principalmente en niños pequeños y puede ser esporádica o hereditaria. La forma hereditaria implica mutaciones en dos de las subunidades de la V-ATPasa (ATPasa vacuolar o H⁺ATPasa),

proteína transportadora de hidrogeniones y en el intercambiador de $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$, AE1.

- B. Secundaria: vasculitis, enfermedad de Fabry, Síndrome de Marfán, osteopetrosis, hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria (los trastornos asociados con la vía extrahepática surgen en el 70% de los pacientes y la ATR distal es la característica principal de la afectación renal, ocurriendo en un tercio de los pacientes ³⁶), cirrosis hepática, hepatitis autoinmune (se observa en 30% de los pacientes ³⁴) anemia de células falciformes, Síndrome de Ehlers-Danlos, Síndrome de Proteus²⁸, eliptocitosis hereditaria, hipertiroidismo, desnutrición, pielonefritis crónica, trasplante renal, hiperoxaluria primaria, hipergammaglobulinemia ²⁵, amiloidosis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide ¹⁰, arteritis de Takayasu ²⁵, amiloidosis, tiroiditis, trasplante renal, nefrocalcinosis, riñón en esponja, pielonefritis crónica, Síndrome de Sjögren (3-6.5% de los pacientes se presentan con ATR distal completa y hasta un 33% con ATR distal incompleta^{11, 33}); administración de medicamentos como amiloride, anfotericina B, litio, inhibidores de bomba de protones ³⁴, analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno ^{31,32}), topiramato, ifosfamida¹¹, macrólidos y tóxicos, como el tolueno ¹².

Se cree que la ATR distal es más prevalente en las enfermedades autoinmunes; sin embargo el mecanismo fisiopatológico en relación con la autoinmunidad sigue sin estar claro. En pacientes con síndrome de Sjögren se han notificado anticuerpos inhibidores contra la ACII; también ciertos medicamentos, como el topiramato y la acetazolamida, pueden inhibir la función de dicha enzima. Shearn y colaboradores informaron en 1965 el primer caso de ATR distal que revela el síndrome de Sjögren; tanto el síndrome de Sjögren primario como el secundario están asociados con ATR distal ³⁹.

Continuando en el contexto de enfermedades autoinmunes, la ATR es una complicación rara del lupus eritematoso sistémico (LES) y puede presentar un dilema diagnóstico. Probablemente represente la consecuencia de un daño tubulointersticial, y si se trata de manera inapropiada, se produce acidosis metabólica crónica que predispone a un retraso del crecimiento, nefrolitiasis, enfermedad ósea, enfermedad renal crónica e incluso, enfermedad renal en etapa terminal.

Es más común que LES se asocie con ATR distal que con la variedad tipo 4. Li y colaboradores observaron que los pacientes con ATR tipo 4 generalmente tienen puntuaciones más altas en el índice de actividad de la enfermedad del LES (SLEDAI). En dicho estudio se encontró que el grado de hiperkalemia se correlacionaba con una puntuación SLEDAI alta y que los pacientes tenían mayor riesgo a cursar con insuficiencia renal crónica que requiriera uso de hemodiálisis al ingreso o que resultara en fallecimiento. Esto se explica ya que los pacientes con ATR tipo 4 tienen un daño tubular más extenso derivado de una nefritis asociada a manifestaciones sistémicas más agresivas; por lo tanto, la presencia de ATR tipo 4 es un indicador de LES más agresivo ²⁶.

Parés y colaboradores demostraron que un tercio de los pacientes con cirrosis biliar primaria (CBP) tenían un ATR incompleto sin consecuencias clínicas, y sugirieron una localización distal del defecto de acidificación. Por su parte, Lino y colaboradores informaron los primeros dos casos con nefritis tubulointersticial (NTI) y síndrome de Fanconi (defectos tubulares proximales generalizados), y propusieron que estas complicaciones se deben agregar al espectro de enfermedades renales asociadas con CPB. En resumen, NTI y ATR son complicaciones extrahepáticas poco frecuentes de la CBP ³⁶.

Existe una asociación entre la ATR distal y estados hipergammaglobulinémicos (informada por primera vez por Morris y Fudenburg en 1967) y se sabe que la infección por VIH es ahora una de las causas más comunes de hipergammaglobulinemia. Un estudio de Chakraborty y colaboradores en 2003 investigó la prevalencia de acidosis metabólica renal persistente en niños infectados con VIH-1 y se descubrió que aproximadamente 9% de ellos tenían evidencia bioquímica de ATR distal. Sin embargo, los autores notaron que todos los niños que se encontraban con terapia antirretroviral también recibían profilaxis con cotrimoxazol contra *P. carinii* (fármaco conocido con afección de la función tubular renal).

Actualmente hay reportes sobre los defectos de acidificación tubular renal en pacientes con VIH en el contexto de la terapia antirretroviral nefrotóxica con evidencia de una disfunción tubular generalizada; confinado a aquellos pacientes que reciben terapia antirretrovírica sumamente activa (HAART), con fármacos que se saben, causan disfunción tubular renal: adefovir, tenofovir e indanivir ²⁵. Dentro de los efectos adversos renales más conocidos del tenofovir se encuentran aparición súbita o aumento de proteinuria, disminución de la tasa de filtración glomerular y/o disfunción tubular renal proximal que raramente conduce al síndrome de Fanconi ^{29, 40}.

La anfotericina B, además de los efectos sobre la permeabilidad de la membrana a cationes monovalentes, genera una alteración directa sobre la función tubular. La anfotericina B induce ATR distal al aumentar la permeabilidad de la membrana en el conducto colector, lo que resulta en una retrodifusión de los iones H⁺ secretados y la pérdida de K⁺, conduciendo a hipokalemia. Los pacientes con proteinuria significativa parecen tener un riesgo reducido de toxicidad tubular renal causado por este fármaco, lo que podría estar relacionado a una concentración reducida de anfotericina B libre en el líquido tubular. La ATR es un efecto secundario poco frecuente en la terapia con anfotericina B; en cambio, la poliuria y

la diabetes insípida nefrogénica son más frecuentes que se presenten asociados a su uso ⁴⁰.

Foscarnet puede conducir a toxicidad tubular aguda; raramente, se puede detectar un efecto directo sobre la función tubular, que puede conducir a la disfunción mitocondrial en las células tubulares renales, lo que resulta en ATR distal ⁴⁰.

Mientras que los inhibidores de bomba de protones (IBP) actúan solamente en el estómago (un tipo gástrico de $HK\alpha 1$ se expresa en las células parietales), el riñón también tiene una bomba de protones (identificada en el lado luminal de los segmentos de la nefrona distal), la $H+K+ATPasa$ ($HK\alpha 1$), que contribuye a la homeostasis $H+$ y $K+$. Se ha demostrado que los IBP no tienen ningún efecto en la $HK\alpha 1$; por lo tanto, se debe considerar la posibilidad de que los IBP puedan causar acidosis metabólica e hipokalemia en pacientes con una serie de enfermedades subyacentes tales como hepatitis autoinmune ^{34,26}.

Las picaduras de avispa se relacionan principalmente con reacciones locales, raramente se han asociado con accidentes cerebrovasculares, parkinsonismo, encefalitis, polineuropatía, miastenia, neuromiotonía, ptosis, neuropatía óptica, infarto de miocardio, trombosis aórtica, enfermedad del suero y vasculitis. Con poca frecuencia, las picaduras de avispa causan complicaciones renales tales como insuficiencia renal aguda (debido a hemólisis y rhabdomiólisis) y nefritis intersticial aguda. La ATR es una complicación extremadamente rara de la picadura de avispa. Únicamente existen en la literatura dos casos de picadura de avispa asociado con ATR distal; el primero reportado por Agarwal y colaboradores y el segundo, por D´Cruz y colaboradores en 2008. En ambos casos, los pacientes fueron diagnosticados con ATR después de la picadura de avispa. Aunque tales ocurrencias son extremadamente raras, y aún no se tiene claro si la ATR fue

causada por la picadura de avispa per se o si una ATR preexistente fue precipitado por la picadura ³⁰.

La ATR tipo 4 se clasifica en:

- A. Hipoaldosteronismo primario, secundario o de origen genético.
- B. Pseudohipoaldosteronismo primario, secundario o genético.
- C. Alteraciones en la producción de aldosterona (insuficiencia suprarrenal, beta-bloqueadores, inhibidores de síntesis de prostaglandinas, bloqueadores de canales de calcio).
- D. Hipoaldosteronismo hiporreninémico congénito. Con mayor frecuencia se presenta con la hipoplasia suprarrenal congénita por déficit de la 18 o de la 21-hidroxilasa; o adquirido, como ocurre en el lupus eritematoso diseminado, síndrome de Sjögren, crioglobulinemia mixta, amiloidosis, nefrolitiasis, nefropatía IgA.
- E. Medicamentos como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueadores de los receptores de angiotensina, diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, amilorida, triamtereno), antiinflamatorios no esteroideos, tacrolimus, ciclosporina, heparina, trimetoprim y pentamidina ^{4,6,11,40}.

La ATR tipo 4 asociada con nefritis lúpica es extremadamente rara (representa el 12% de este tipo de ATR), y se cree que la hipereosinofilia causada por LES puede tener un papel importante en las lesiones tubulares debido al potencial de citotoxicidad directa de los eosinófilos para las células epiteliales del túbulo proximal ²⁷.

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA2) disminuyen la reabsorción de Na^+ y pueden inducir una ATR hiperkalémica a través del eje de la aldosterona. La inhibición de la renina puede desencadenarse mediante el uso simultáneo de inhibidores de la ciclooxigenasa (AINE's), que conducen a hiperkalemia y acidosis metabólica hiperclorémica. Por su parte, la heparina afecta la síntesis de aldosterona como resultado de la toxicidad directa en la zona glomerular, con inhibición de la aldosterona sintasa (adrenal 18-hidroxilasa); además de disminuir el número y la afinidad de los receptores de angiotensina II en la zona glomerular adrenal. También hay un efecto de heparina de bajo peso molecular sobre los niveles de K^+ . Los inhibidores de la ECA y ARA2 pueden causar hiperkalemia y acidosis, particularmente en pacientes con insuficiencia renal avanzada. El riesgo aumenta con la administración simultánea de inhibidores de la ECA y heparina secundaria a medicamentos que interfieren con el transportador $\text{Na}^+ \text{K}^+$ como los diuréticos ahorradores de potasio con antagonismo del receptor de mineralocorticoides (por ejemplo, espironolactona, amilorida, triamtereno), lo que puede conducir a acidosis metabólica hiperclorémica ⁴⁰.

Trimetoprim, administrado comúnmente en combinación con sulfametoxazol como cotrimoxazol, puede interferir con los canales epiteliales de sodio, cursando con una ATR distal con una disminución en la excreción de iones H^+ . Por su parte, la pentamidina bloquea directa y reversiblemente los canales apicales de Na^+ de la misma manera que los diuréticos ahorradores de K^+ , causando una disminución en el gradiente electroquímico para la secreción de K^+ y H^+ en el túbulo colector cortical, lo que conduce a una acidosis metabólica hiperclorémica con hiperkalemia ⁴⁰.

MECANISMOS DE LOS DEFECTOS DE ACIDIFICACION RENAL

En la ATR la acidosis sistémica es secundaria a pérdidas de bicarbonato por un defecto de reabsorción tubular proximal, o bien por un defecto en la excreción distal de hidrogeniones, que a su vez redundan en la pérdida de bicarbonato. Con el objeto de lograr la excreción de hidrogeniones provenientes del metabolismo de aminoácidos y de la formación de hidroxapatita durante el crecimiento y la remodelación ósea en la edad pediátrica, la excreción de los hidrogeniones se acopla a la eliminación renal de ácidos fosfórico y sulfúrico (acidez titulable) y, en forma más abundante, con la producción tubular proximal de amonio NH_4^+ (amonioagénesis) y la excreción del mismo en los túbulos distales y colectores. Por lo tanto, la excreción neta de ácidos (ENA) considera la excreción de hidrogeniones en forma de acidez titulable y de amonio, restando la excreción de bicarbonato ¹¹, de acuerdo con la fórmula:

ENA: $([\text{H}_2\text{SO}_4] + [\text{H}_2\text{PO}_4^-]) + [\text{NH}_4^+] - [\text{HCO}_3^-]$, donde

ENA: excreción neta de ácido

$[\text{H}_2\text{SO}_4]$: concentración de ácido sulfúrico

$[\text{H}_2\text{PO}_4^-]$: concentración de ácido fosfórico

$[\text{NH}_4^+]$: concentración de amonio

$[\text{HCO}_3^-]$: concentración de bicarbonato

La función de recuperación del bicarbonato filtrado se enlaza con la reabsorción tubular de sodio en los túbulos proximales, el asa de Henle, los túbulos distales y en la porción cortical de los túbulos colectores, mientras que la excreción de hidrogeniones ocurre en la porción medular de los túbulos colectores y es independiente del metabolismo de sodio. La reabsorción tubular de sodio requiere de producción de energía y consumo de oxígeno y ocurre en vinculación con la reabsorción de otras sustancias, tales como glucosa, aminoácidos, uratos, fosfatos, sulfatos, etc. El transporte tubular de sodio es facilitado por la acción de

proteínas transportadoras en las membranas luminal y basolateral de las células tubulares renales, así como por la diferencia del potencial eléctrico transmembranal. La reabsorción de HCO_3 en el túbulo proximal, así como de la mayor parte de los solutos, está acoplada a la reabsorción de sodio, que ocurre en partes iguales por la vía paracelular y transcelular ⁴.

A continuación se describirá la fisiopatología de cada tipo de ATR.

ATR proximal.

En condiciones normales, prácticamente del 85-90%¹¹ del bicarbonato es reabsorbido en el túbulo proximal y no se excreta en la orina ⁶. La ATR proximal se caracteriza por una reducción en la capacidad tubular proximal de la reabsorción de bicarbonato, con un aumento importante del aporte distal del mismo y pérdida por la orina con la elevación del pH urinario, debido a que los túbulos distales tienen una limitada capacidad fisiológica para reabsorber bicarbonato. Generalmente es causada por un defecto hereditario o adquirido que impide mantener la concentración normal de bicarbonato plasmático en presencia de una producción normal de ácidos provenientes de la dieta y del metabolismo orgánico normal. Conforme la acidosis metabólica sistémica incrementa, disminuye proporcionalmente el bicarbonato plasmático que se filtra por los glomérulos, de manera que, en forma relativa, aumenta la capacidad de reabsorción del bicarbonato filtrado. Este proceso continúa hasta que el HCO_3 plasmático se reduce por debajo del umbral y la reabsorción tubular proximal se incrementa a su capacidad máxima, lo cual disminuye la carga distal de bicarbonato y, debido a que la función tubular distal se encuentra intacta, el pH urinario se reduce por debajo de 5.5. Por esta razón, los niños con ATR proximal con acidosis sistémica grave o durante períodos clínicos agudos, son capaces de acidificar la orina. Sin embargo, la orina se vuelve alcalina después de la administración de bicarbonato. La pérdida de sodio implica la contracción del volumen del espacio extracelular y, como respuesta, se incrementa la secreción de renina y aldosterona y se facilita la

pérdida urinaria de potasio y la reducción de la concentración plasmática del mismo ⁴.

El proceso de acidificación urinaria inicia en el borde en cepillo del túbulo proximal y continúa en todo el trayecto de la nefrona. A pesar de que la mayor parte del HCO_3 filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal, el grado de acidificación en este sitio de la nefrona es mínimo, en relación con el pH del filtrado glomerular; esto indica que la tarea principal de los túbulos proximales es la recuperación del bicarbonato filtrado. La acidificación mayor ocurre al final de los túbulos distales, principalmente en los túbulos colectores, debido a la excreción de los hidrogeniones en forma de ácidos titulables, aunque en mayor proporción como amonio, con la consecuente formación de 4-5% de bicarbonato, que regresa al espacio extracelular para ejercer su acción amortiguadora del equilibrio-ácido base a nivel sistémico. Por lo tanto, en los túbulos proximales se recupera 80% del bicarbonato filtrado y, además, se produce bicarbonato en el proceso de amoniogénesis, mientras que en los túbulos colectores se reabsorbe bicarbonato (4%) durante el proceso de acidificación urinaria ⁴.

El umbral de reabsorción tubular proximal de una sustancia se define como la concentración plasmática máxima al momento en que la sustancia inicia su aparición en la orina. Cada sustancia tiene un umbral de reabsorción específico. En la edad pediátrica, el umbral de reabsorción tubular proximal de HCO_3 es dependiente de la edad y menor en los lactantes, razón por la cual la concentración plasmática de bicarbonato se encuentra reducida en los niños en condiciones normales ⁴.

El filtrado glomerular que llega al túbulo proximal contiene H_2O y electrolitos (Na^+ , Cl^- , K^+ , HCO_3^- , Ca^{2+} , H_2PO_4^- , SO_4^{2-}), así como glucosa, uratos, citrato y algunos aminoácidos. El transporte transcelular (reabsorción) de Na^+ se realiza a través

de las membranas apicales y basolaterales del túbulo proximal. Además, se secreta oxalato, aniones orgánicos, amonio, toxinas y Na^+ hacia la luz tubular. A su vez, la reabsorción del 70 a 80% del HCO_3^- en el túbulo proximal se acopla con la secreción de H^+ en el lumen por la acción concertada del intercambiador de Na^+/H^+ (NHE_3) y la ATP'asa de H^+ (V-ATP'asa vacuolar) en la membrana apical. Las moléculas de bicarbonato de sodio no se reabsorben tal cual, sino que se desdoblan en la luz tubular en moléculas de Na^+ y de HCO_3^- y luego en CO_2 y H_2O por la acción catalizadora de la enzima anhidrasa carbónica IV, presente en la membrana luminal o apical de las células del borde en cepillo. Aproximadamente 60% del CO_2 se difunde hacia el citoplasma de los túbulos proximales a través de canales de gas y canales de agua (acuaporinas AQP1). Una vez en el citoplasma, la anhidrasa carbónica II cataliza la hidratación del CO_2 , se revierte la reacción bioquímica y se forma de nuevo la molécula de HCO_3^- . El transporte transcelular de NaHCO_3 finaliza en la membrana basolateral por actividad concertada de la bomba de sodio-potasio ($\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP'asa}$) y del cotransportador de $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ (NBCe1)^{4,11}.

Las alteraciones de cada uno de los mecanismos que participan en la reabsorción del bicarbonato de sodio (NHE_3 , AC II, AC IV, NBCe1, AE1 y la $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP'asa}$), tanto hereditarias como adquiridas, podrían ocasionar una reducción en la reabsorción de HCO_3^- y dar lugar al desarrollo de ATR proximal. Sin embargo, hasta el momento, solamente se han detectado dos blancos moleculares cuyas mutaciones producen ATR proximal: el cotransportador $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ - (NBCe1) y la AC II intracelular. Este último origina una ATR combinada proximal y distal, ya que la AC II se localiza funcionalmente tanto en el túbulo proximal como en la última parte del túbulo distal. Algunos autores consideran esta combinación de defectos de transporte iónico como la ATR tipo 3 o mixta⁴.

En la forma aislada de ATR proximal, el metabolismo de calcio y vitamina D se conserva normal, pero ocurren alteraciones en presencia del síndrome de

Fanconi, con importante detención del crecimiento y raquitismo (debido a la hiperfosfaturia e hipofosfatemia) ^{4,6}.

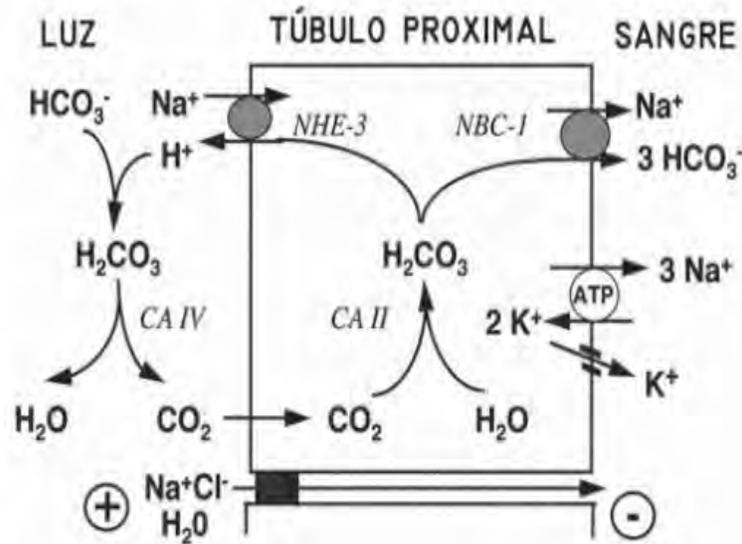


Figura 1. Acidificación en el túbulo proximal ⁶.

ATR distal.

En los túbulos distales y en los colectores se realiza la regulación final del metabolismo ácido-base, a pesar de que en esta sección de la nefrona la reabsorción del bicarbonato filtrado es solamente de 5 a 10%. Esto ocurre debido a la regulación hormonal (angiotensina II y aldosterona) de la secreción de protones. Por lo tanto, la parte final de la nefrona, principalmente en los túbulos colectores, se realizan las funciones de corrección y compensación de las alteraciones sistémicas del metabolismo ácido-base ⁴.

En los túbulos colectores, la acidificación depende del transporte de sodio en las células principales y se encuentra sujeta al voltaje transepitelial. La reabsorción activa de sodio genera una diferencia de potencial eléctrico negativo que facilita la

secreción de hidrogeniones. Este mecanismo se incrementa por la acción de la aldosterona, que aumenta aún más la diferencia negativa transepitelial del voltaje con un aumento en la acidificación. La acidificación urinaria en el túbulo colector medular ocurre gracias al gradiente eléctrico, que facilita la secreción de hidrogeniones y de potasio. La secreción de hidrogeniones (H^+) en la orina se lleva a cabo en las células α -intercaladas de los túbulos colectores corticales y medulares; ocurre por la acción de dos proteínas transportadoras, la H^+ ATPasa (V-ATPasa), localizada en la superficie apical de las células alfa-intercaladas y regulada por la aldosterona y la H^+K^+ ATPasa, que responde en forma inversa a la concentración plasmática de K^+ . Las moléculas de H^+ que se secretan hacia el lumen se unen a diferentes sistemas amortiguadores, principalmente fosfatos (acidez titulable) y amonio (NH_4^+), para finalmente excretarse en la orina. La anhidrasa carbónica (ACII) cataliza la producción de H^+ y HCO_3^- , éste último se reabsorbe hacia el torrente sanguíneo a través del intercambiador Cl^-/HCO_3^- (AE1) localizado en la membrana basolateral ^{4,11}.

La glicoproteína AE1 está codificada por el gen SLC4A1, que se expresa tanto en la membrana de eritrocitos (eAE1) como en la membrana basolateral de células alfa-intercaladas en los túbulos distales del riñón (kAE1). En los eritrocitos, eAE1 tiene un papel estructural importante porque interacciona con proteínas del citoesqueleto; en cambio, en el riñón, kAE1 lleva a cabo la reabsorción del HCO_3^- hacia el espacio intersticial y los vasos sanguíneos ^{4,10,11}. Las mutaciones en SLC4A1 pueden causar un defecto en la acidificación renal que se manifiesta como ATR distal, así como con dismorfología de los eritrocitos que incluyen esferocitosis hereditaria, estomatocitosis hereditaria y ovalocitosis del sudeste asiático. La coexistencia de ATR distal y ovalocitosis es común en ciertas áreas geográficas; sin embargo, la coexistencia de ATR distal con esferocitosis hereditaria rara vez se ha informado ²³.

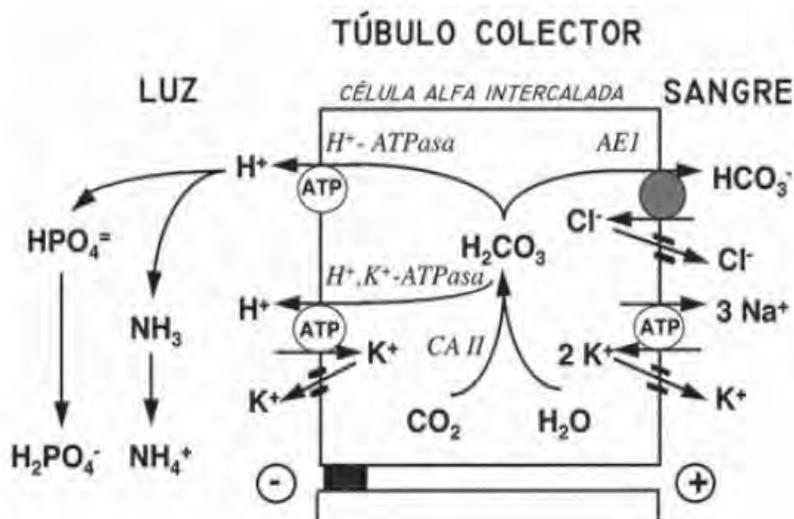


Figura 1. Acidificación en el túbulo distal ⁶.

La H+K+ATP'asa responde a la concentración de potasio extracelular y regula su metabolismo. Además, secreta hidrogeniones en intercambio por iones de potasio en la membrana apical de las células alfa-intercaladas. El mecanismo fisiológico que posee el organismo para eliminar los hidrogeniones es por la vía renal y su forma más eficiente de excreción radica en la formación de la solución amortiguadora amonio/amoníaco (NH₃/NH₄⁺). El NH₃ se produce en las células tubulares proximales a partir del metabolismo de la glutamina y se excreta a la luz tubular en forma de NH₄⁺, que se recicla en el asa de Henle y se elimina por la orina en los túbulos colectores ^{4,10,11}.

La mayoría de los casos de ATR distal primaria en niños resultan de una función defectuosa de la H+ATPasa, la cual es una bomba de protones formada por varias subunidades. Las mutaciones en el gen ATP6V0A4, que codifica la subunidad α4, causan una ATR distal autosómica recesiva. Las mutaciones en el gen ATP6V1B1, que codifica la subunidad B1, dan como resultado un ATR distal

autosómico recesivo asociado con sordera nerviosa. El ATP6V1B1 se expresa en la cóclea y el saco endolinfático, donde la H⁺ATPasa probablemente desempeña un papel fisiológico importante para mantener el pH de la endolinfa ^{21, 35}.

Cualquier alteración de los mecanismos fisiológicos de acidificación urinaria en los túbulos distales y colectores puede dar origen a la ATR distal. En esta entidad también se presenta poliuria, pérdida urinaria de potasio con reducción de la concentración sanguínea del mismo, así como pérdida de calcio por la orina, que favorece el retraso de crecimiento y la aparición de raquitismo. Además, se presenta hipocitraturia, que desencadena frecuentemente la producción de litiasis (nefrolitiasis)⁶ y nefrocalcinosis, complicaciones que potencialmente presentan el riesgo de progresar a uremia terminal ⁴.

ATR tipo 3.

La ATR tipo 3 o mixta, es la combinación de ATR distal y la ATR proximal. Este tipo de entidad se asocia a una alteración genética autosómica recesiva asociado con osteopetrosis, retraso del crecimiento por múltiples fracturas antes de la adolescencia, pérdida de la audición, calcificaciones cerebrales (Síndrome de Guibaud-Vainsel) ¹⁷ e incapacidad intelectual en pacientes principalmente de África del Norte y Medio Oriente, con mutaciones con pérdida de función en el gen que codifica la anhidrasa carbónica tipo II ^{18,22}. La ATR mixta además se caracteriza por bicarbonaturia, incapacidad para bajar el pH de la orina por debajo de 5.5 y disminución de la excreción de NH₄⁺. El trasplante de médula ósea puede corregir la osteopetrosis y retrasar o detener la progresión de la pérdida de la audición y las calcificaciones intracerebrales, pero no tiene efecto sobre la acidosis tubular renal y la falla de medro. Debido a que este tipo de ATR se utilizaba para definir a los pacientes lactantes que presentaban bicarbonaturia transitoria, se ha eliminado esta categoría de la clasificación actualmente ².

ATR tipo 4.

La ATR tipo 4 se asocia con alteraciones de la aldosterona o del sistema renina-angiotensina. La renina se produce en el aparato yuxtaglomerular y en el hígado se convierte en angiotensina I por acción del angiotensinógeno. En los pulmones, la angiotensina I se convierte en angiotensina II por acción de la enzima convertasa. La angiotensina II ejerce un poder vasoconstrictor en el sistema arteriolar sistémico y estimula la producción de aldosterona, cuya función es la reabsorción tubular distal de sodio y el intercambio por hidrogeniones o por iones potasio, de manera que contribuye a la expansión del espacio extracelular y a elevar la presión arterial sistémica ¹¹.

A diferencia de otros tipos de ATR, la tipo 4 se caracteriza por la tendencia a presentar hiperkalemia. Es la forma de ATR más frecuente, tanto en niños como en adultos, quizá por la asociación de la misma con numerosas entidades clínicas, principalmente uropatía obstructiva, común en todas las edades (aunque en los niños, la etiología más frecuente de ATR tipo 4 es la genética). La principal alteración fisiopatológica en esta entidad consiste en la deficiencia en la producción y en la secreción de aldosterona (hipoaldosteronismo) o la resistencia tubular renal a la acción de la misma (pseudohipoaldosteronismo). La aldosterona se produce en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal a partir de sus precursores (colesterol, pregnenolona y desoxicorticosterona, 18-OH corticosterona). Se estimula por la acción del sistema renina-angiotensina (angiotensinas II y III) y por la concentración de iones K⁺ en el espacio extracelular. La aldosterona actúa en las células principales de los túbulos distales, facilitando la reabsorción de sodio en intercambio por iones potasio que se excretan en la orina, así como en las células alfa-intercaladas de los túbulos colectores, estimulando la secreción de hidrogeniones, lo que aumenta la electronegatividad del lumen tubular ⁹. La producción de aldosterona estimula la bomba de sodio-potasio (Na⁺K⁺ATP'asa) y la expresión de los canales epiteliales de sodio (ENaC) en las células principales de los túbulos distales. A su vez,

estimula la producción de amonio en los túbulos proximales y la carga distal del mismo ¹¹.

En presencia de hipoaldosteronismo o pseudohipoaldosteronismo, se reduce la formación de NH_4^+ y la reabsorción de HCO_3^- con desarrollo de acidosis metabólica. También se reduce la excreción de K^+ , lo que explica la hiperkalemia. Los pacientes con ATR tipo 4 presentan una reducción en la excreción neta de ácido, secundaria a una disminución en la producción y excreción tubular distal de NH_4^+ . La reabsorción de bicarbonato también se encuentra reducida y se produce bicarbonaturia ⁴.

MANIFESTACIONES CLINICAS

El signo predominante es la detención del crecimiento manifestado por disminución en la ganancia de peso y talla. Los lactantes tienen retraso en el desarrollo y en la dentición ⁶.

En 1979, McSherry reportó una actividad disminuida de la hormona del crecimiento en pacientes con ATR. Challa y asociados demostraron los efectos de la acidosis metabólica en la amplitud de pulso y área de pulso así como en la secreción total de la hormona de crecimiento en un modelo con animales. Dicho grupo también demostró que el factor de crecimiento similar al a insulina (IGF), el IGF-1 hepático, el receptor de la hormona de crecimiento hepático y la expresión génica de IGF en la placa de crecimiento de los huesos largos se suprimen en presencia de acidosis metabólica ¹².

En la ATR primaria o aislada se presenta anorexia, sed, poliuria, detención del crecimiento, episodios de vómitos y de diarrea y/o estreñimiento⁷, con tendencia a

cuadros de deshidratación y raquitismo. La nefrolitiasis y la nefrocalcinosis están generalmente ausentes en la ATR proximal y se presentan con mayor frecuencia en la ATR distal y en la tipo 4¹² (la patogenia incluye hipocitraturia, hipercalciuria y un pH urinario alcalino, lo que favorece la precipitación de fosfato de calcio, principal componente de los litos renales ^{11,15}). La progresión de la nefrocalcinosis puede conducir a insuficiencia renal crónica ⁹. El raquitismo es una manifestación temprana en la ATR del síndrome de Fanconi y tardía en la ATR distal ⁶. Los síntomas relacionados a hipokalemia incluyen debilidad y parálisis muscular ⁹.

En la ATR proximal secundaria a enfermedades sistémicas suelen predominar los síntomas de la enfermedad sistémica y, generalmente, se acompaña de múltiples defectos de reabsorción tubular proximal ⁴.

La historia clínica debe incluir los antecedentes familiares pues muchas causas primarias o secundarias son hereditarias. Si la ATR es primaria, puede haber familiares con talla baja y otros con talla normal. En la historia se debe investigar si la ATR es debida a medicamentos, por lo que el interrogatorio debe ser dirigido hacia ciertos fármacos previamente mencionados. 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 faciocorporal, cara triangular, clinodactilia de quintos dedos y otras dismorfias ⁶.

DIAGNÓSTICO POR HALLAZGOS DE LABORATORIO

- a) **pH en orina.** El pH urinario interpretado en forma aislada no es de utilidad para realizar el diagnóstico de ATR; sin embargo es de gran apoyo cuando se interpreta junto con el resto de los exámenes de laboratorio. En

presencia de ATR, el pH urinario es generalmente mayor a 5.5. En la ATR proximal y en la tipo 4 la acidificación distal se encuentra intacta, por lo que la reabsorción distal de bicarbonato es completa, con posibilidad de acidificación de la orina y reducción del pH urinario <5.5 . En cambio, en la ATR distal, la acidificación urinaria es incompleta o se encuentra ausente, por lo que el pH urinario no se reduce por debajo de 6. La administración de bicarbonato aumenta la excreción urinaria del mismo, con aumento del pH de la orina en todos los tipos de ATR ⁴.

b) Acidosis sistémica. En la ATR se presenta acidosis metabólica hiperclorémica, con hiato aniónico sanguíneo (HAs) normal, que se determina con la fórmula: $[Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-]) = 12 \pm 4$ mmol/l en niños mayores y en adultos, mientras que la cifra normal para niños menores de 2 años es de 16 ± 4 mmol/l. La acidosis metabólica es secundaria a la pérdida de bicarbonato ya sea por pérdidas intestinales o por vía renal (lo que compete el tema), por lo tanto, el diagnóstico es compatible con la presencia de ATR ⁴.

c) Gases arteriales. La determinación de gases arteriales muestra una reducción del pH, del CO_2 total y de la concentración de bicarbonato durante los episodios de acidosis grave. Sin embargo, en condiciones estables, el pH sanguíneo es normal (7.40 ± 0.05) debido al mecanismo regulador de compensación pulmonar, aunque la $[HCO_3^-]$ permanece reducida, indicando que se trata de una acidosis metabólica hiperclorémica con alcalosis respiratoria compensadora. La toma de la muestra en sangre venosa no arterializada carece de utilidad en el diagnóstico de ATR.

- d) Hipokalemia.** La concentración de K⁺ se encuentra reducida en la ATR proximal y en la ATR distal debido al aumento del flujo urinario con pérdida importante de dicho ion. Además, contribuyen las pérdidas gastrointestinales.
- e) Creatinina, urea y ácido úrico.** Su determinación permite valorar la función renal. La creatinina es la más útil, ya que la cifra sérica es constante dependiendo de la edad y desarrollo muscular; la creatinina sérica permite calcular la filtración glomerular, la cual se encuentra normal en estos pacientes. La urea se eleva cuando disminuye la filtración glomerular, depleción de volumen o hipercatabolismo. El ácido úrico suele estar reducido en la ATR proximal, pero puede estar elevado si disminuye la filtración glomerular ⁶.
- f) Hipocitraturia e hipercalciuria.** Son parte de la ATR distal. La cifra normal de excreción de citratos es >180 mg/g de creatinina; la excreción de calcio es <4 mg/kg/día.
- g) Calcio y fósforo séricos y urinarios.** El calcio permite saber si existe hipercalciuria que es frecuente en la ATD y es causa de nefrocalcinosis. Se puede obtener la excreción de 24 h que normalmente es de 1 a 4 mg/kg; los lactantes pueden excretar hasta 5 mg/kg. Se requiere coleccionar orina, lo cual tiene dificultades, por lo cual se utiliza un índice: relación Ca/creatinina que se obtiene dividiendo la concentración urinaria de Ca en mg, sobre la concentración urinaria de creatinina en mg. El límite superior normal en adultos y escolares es de 0.2; en preescolares, 0.3 y en lactantes puede ser hasta de 0.6. 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: $1 - [\text{U/P de fósforo} / \text{U/P creatinina}] \times 100$. Normalmente es mayor de 85%, en caso contrario, indica hiperfosfaturia ⁶.

h) Fracción excretada del bicarbonato filtrado (FEBi). La FEBi permite diferenciar entre ATR proximal y ATR distal; para su determinación se requiere administrar bicarbonato de sodio hasta lograr una concentración mínima en sangre de 22 mmol/l. La FEBi se incrementa a >15% en la ATR proximal y es <5% en la ATR distal; un valor entre 5-15% se considera indeterminado¹⁰. La FEBi se calcula con la siguiente fórmula: $[\text{HCO}_3 \text{ u}] / [\text{HCO}_3 \text{ s}] / [\text{Cru}] / [\text{Cr s}] \times 100$, donde:

[HCO₃ u]: concentración de bicarbonato urinario

[HCO₃ s]: concentración de bicarbonato sanguíneo

[Cru]: concentración de creatinina urinaria

[Cr s]: concentración de creatinina sanguínea

i) La determinación del **gradiente de la pCO₂U – pCO₂S** ayuda a distinguir a la ATR proximal de la ATR distal y se considera el método diagnóstico más sensible para detectar alteraciones en la secreción de hidrogeniones en el túbulo colector. En la ATR distal, el gradiente orina/plasma de la pCO₂ (pCO₂U-pCO₂S) es <20 mmHg; mientras que en la ATR proximal y en niños sanos es >20 mmHg.

j) Hiato urinario. Se utiliza para descartar la presencia de acidosis metabólica de cualquier otra etiología. Consiste en medir la concentración de electrolitos en la orina y aplicar la fórmula: $[\text{Cl}^-] - ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+])$. En este caso, el anión indeterminado es el amoníaco (NH₄). Se interpreta un resultado normal cuando el resultado es igual o menor de –50 mmol/l; y

diagnóstico de ATR cuando la cifra es mayor de -50 mmol/l, con lo que se descartan otras causas de acidosis metabólica.

k) Pruebas de acidificación con estímulo de cloruro de amonio o furosemida. Las pruebas de acidificación fueron durante una época el estándar de oro en el diagnóstico de acidosis tubular renal distal. Actualmente, solo se realizan cuando existe un defecto asintomático en la acidificación de la orina sin acidosis sistémica (condición conocida como acidosis tubular renal distal incompleta), y se han propuesto como medida diagnóstica que permita instaurar un tratamiento oportuno, así como para detectar una alteración parcial de los mecanismos de regulación del equilibrio ácido base.

Cabe mencionar que es importante realizar un ultrasonido renal para detectar hidronefrosis y malformaciones congénitas, así como nefrocalcinosis (al inicio y durante el seguimiento⁶). Esta última también se puede detectar con radiografía simple de abdomen, tomografía computada o resonancia magnética de las áreas lumbares⁴.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la acidosis tubular renal depende del tipo de acidosis y de la etiología. El objetivo inmediato del tratamiento es corregir la acidosis y otras alteraciones hidroelectrolíticas y bioquímicas que pudiesen acompañar a la acidosis (hipo o hiperkalemia, hipocitraturia, hipercalciuria, hipofosfatemia) así como encontrar la dosis adecuada de mantenimiento del alcalinizante ⁶ con lo cual se logra mejorar el crecimiento, minimizar el deterioro de la tasa de filtración glomerular¹⁸ y prevenir el desarrollo de nefrocalcinosis; sin embargo, no tiene un efecto beneficioso sobre la función auditiva ¹⁵. En presencia de hipokalemia grave

primero se debe corregir la deficiencia de potasio y posteriormente corregir la acidosis.

El tratamiento alcalinizante se logra con la administración crónica 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 (>20mEq/L en lactantes y >22mEq/L en niños) ¹⁸. Los pacientes con ATR distal generalmente requieren una dosis de álcali de 1-3 mEq/kg/día, requiriendo ajustes de la dosis hasta normalizar la hiper calciuria y la hipocitraturia, mientras que los pacientes con ATR proximal necesitan dosis mayores, usualmente entre 10-15 mEq/kg/día. La dosis total se divide en tres o cuatro tomas diarias y se recomienda la administración de una mayor dosis nocturna ⁴. La cantidad de álcali requerido típicamente disminuye con la edad, probablemente relacionado con la elevada retención de éste en el hueso durante el crecimiento ¹⁸.

La normalización de la concentración y el crecimiento de HCO₃ en suero son buenos indicadores del tratamiento apropiado¹⁸. Además del tratamiento alcalinizante, los pacientes que presentan síndrome de Fanconi secundario a cistinosis deben recibir fosfocisteamina, aporte de fosfatos y vitamina D ³⁸. De igual manera, los niños con raquitismo e hipofosfatemia deben recibir suplementos de calcio, vitamina D y fosfatos. El citrato es útil en presencia de hipocitraturia en conjunto con hiper calciuria, como sucede en algunos casos de ATR distal. Se prefiere el citrato de potasio en lugar del citrato de sodio, ya que este último favorece la hiper calciuria. El citrato se convierte en bicarbonato en el hígado al ingresar al ciclo de Krebs. La alcalinización de la orina reduce la reabsorción de citrato y aumenta la solubilidad de cistina, oxalato de calcio y ácido úrico, con tendencia a reducir el desarrollo de nefrolitiasis y nefrocalcinosis. Sin embargo, se debe tener la precaución de no alcalinizar demasiado el pH urinario debido a que se puede favorecer la precipitación de fosfato de calcio.

En casos de ATR tipo 4 se recomienda el uso de soluciones alcalinizantes sin potasio. Se puede requerir el tratamiento con mineralocorticoides. En algunos casos con hiperkalemia de difícil control se encuentra indicado el uso de diuréticos o resinas de intercambio catiónico.

Es recomendable la administración del alcalinizante después de la ingestión de alimentos, con agua o algún otro líquido, como leche o jugo, ya que se tolera mejor. Los efectos adversos más frecuentes del tratamiento son en la vía gastrointestinal, incluyendo meteorismo, malestar estomacal, náusea, vómitos y diarrea. La corrección rápida de la acidosis metabólica hiperclorémica puede conducir al desarrollo de hipocalcemia o hipokalemia, principalmente cuando no se administran concomitantemente sales de potasio.

Por razones obvias, las sales con potasio no se deben prescribir en presencia de insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison), hiperkalemia pre-existente, anuria o pacientes con insuficiencia cardíaca que reciben digitálicos, ya que se incrementa el riesgo de intoxicación, así como con el uso de otros fármacos que incrementan el potasio plasmático, tales como los diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona y amiloride), los inhibidores de la enzima convertasa de angiotensina, como el captopril y lisinopril, así como bloqueadores del receptor de angiotensina (losartán).

En algunos casos, la hipercalciuria y la hipocitraturia son de difícil corrección, aún después de corregir la acidosis, por lo que se recomienda la administración de hidroclorotiazida; con lo cual se logra la depleción del volumen del espacio extracelular y el aumento en la reabsorción tubular proximal de calcio. Los efectos adversos del tratamiento incluyen hipotensión, hiponatremia, hiperglucemia e hipokalemia. En cuanto a la dieta, se recomienda aumentar la ingesta de frutas y verduras, que proporcionan una dieta alcalinizante ⁴.

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 ⁶.

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Determinar la causabilidad de acidosis tubular renal adquirida en pacientes pediátricos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez ya que no se tienen datos epidemiológicos en México sobre dicha condición clínica debido a la falta de un registro confiable de enfermedades renales.

VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la causabilidad de acidosis tubular renal adquirida en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

VII. JUSTIFICACIÓN

La acidosis tubular renal (ATR) es una condición clínica poco frecuente a nivel mundial. A pesar de que existe diversa literatura acerca de la fisiopatología y aspectos genéticos de esta enfermedad, y que México es el único país que cuenta con una guía de práctica clínica para pacientes pediátricos, carecemos de datos sobre estadísticos y factores relacionados a la etiología adquirida de dicha patología en pacientes en edad pediátrica.

El presente trabajo se enfoca en conocer la causabilidad de ATR adquirida en el Hospital Infantil de México con el fin de contar con datos epidemiológicos de dicha entidad clínica en México, debido a que esta institución es un centro de referencia altamente especializado que atiende a la población pediátrica de todo el país.

VIII. OBJETIVOS

GENERAL

1. Determinar causabilidad de ATR adquirida en pacientes pediátricos que se encuentran en seguimiento por la consulta externa de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

ESPECÍFICOS

1. Conocer los factores relacionados a la etiología adquirida de ATR en pacientes pediátricos.
2. Generar datos epidemiológicos respecto a la etiología secundaria de ATR en México.
3. Clasificar el tipo de ATR en pacientes pediátricos que acuden al Hospital Infantil de México Federico Gómez.
4. Identificar las principales complicaciones asociadas a ATR en pacientes pediátricos que acuden al Hospital Infantil de México Federico Gómez.

IX. METODOLOGÍA

- Diseño del estudio:
 - Estudio retrospectivo, transversal y descriptivo.

- Población de estudio:
 - Pacientes de ambos géneros en cualquier grupo etáreo pediátrico en seguimiento por la consulta externa de Nefrología en el periodo de 1° de Octubre de 2017 al 1° de junio de 2018 con el diagnóstico de ATR adquirida.

- Criterios de selección de pacientes:
 - Criterios de inclusión: expedientes de pacientes de ambos géneros y cualquier grupo etáreo pediátrico en seguimiento por la consulta externa de Nefrología en el periodo de 1° de noviembre de 2017 al 1° de junio de 2018 con el diagnóstico de ATR adquirida.
 - Criterios de exclusión: pacientes que no asistieron a consultas de seguimiento por Nefrología y expedientes clínicos con información requerida incompleta.

- Captación de la información:
 - Se realizó revisión de expedientes de pacientes pediátricos en seguimiento por la consulta externa de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez con el diagnóstico de ATR adquirida durante el periodo de 1° de Noviembre de 2017 al 1° de junio de 2018; a través del programa de captura de estadística y censo diario de consulta externa.

- La información fue capturada en una hoja de recolección de datos diseñada para el estudio que incluía datos demográficos y clínicos, estudios de gabinete y tratamiento farmacológico al momento de la última consulta.
- Para cada paciente se determinó: nombre, número de registro, género, edad, edad al momento del diagnóstico de ATR adquirida, tipo de ATR, factor asociado o desencadenante de la ATR, dosis del fármaco asociado a la patología, tipo de tratamiento indicado en última consulta, ultrasonido renal.

X. DEFINICIÓN DE VARIABLES

- **Acidosis tubular renal** : entidad clínica causada por un grupo de defectos en la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal o en la secreción de iones hidrógeno en el túbulo distal; se caracteriza por acidosis metabólica hiperclorémica con anión gap sérico normal y filtrado glomerular normal o ligeramente disminuido en ausencia de otro trastorno ácido-base.
- **Acidosis metabólica**: acumulación excesiva de iones hidrogeno o disminución de la concentración de bicarbonato.
- **Hipercalciuria**: alteración de la relación calcio/creatinina en muestra eventual o en recolección de orina en 24horas alterados para los rangos considerados normales para la edad:

Valores normales por edad de la relación calcio / creatinina en muestra de orina eventual

Edad	mmol/mmol	gr/gr
<12 meses	<2.2	<0.8
1-3 años	<1.5	<0.53
3-5 años	<1.1	<0.4
5-7 años	<0.8	<0.3
>7 años	<0.6	<0.21

Obtenido de Habbig s, et. al. Nephrocalcinosis and urolithiasis in children. Kidney International. 2011; 80:1278–1291 ⁴¹.

Valores normales por edad de excreción en orina de 24 hrs

Todos los grupos de edad	<0.1mmol/kg/24hrs
	<4mg/kg/24hrs

Obtenido de Habbig s, et. al. Nephrocalcinosis and urolithiasis in children. Kidney International. 2011; 80:1278–1291 ⁴¹.

- **Hipercloremia:** valores séricos de Cl $>107\text{mEq/L}$.
- **Nefrocalcinosis:** evidencia radiológica o ecográficas de depósito de calcio en el parénquima renal.

XI. PLAN ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva realizando la determinación del promedio de datos con distribución normal. La captura de la información se realizó en una base de datos en el programa Excel 2010 y el análisis de los mismos mediante el paquete de software estadístico Stata.

XII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio no requirió la valoración de comités de investigación y ética debido a que no se trató de un estudio experimental.

XIII. RESULTADOS

Se revisaron 180 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de ATR que se encuentran en seguimiento por la consulta externa de Nefrología; de los cuales 122 fueron excluidos por tratarse de ATR primaria, 2 expedientes fueron eliminados ya que los pacientes habían sido dados de alta por edad y en los otros 8 pacientes no se encontró reportado el factor asociado y/o desencadenante de la ATR.

El promedio de edad fue de 101.4 meses (8.4 años).

Del total de pacientes con ATR adquirida, la distribución por sexo entre los pacientes fue similar, con 47.9% (23) del sexo masculino y 52.08% (25) del sexo femenino. [Ver gráfico 1].

Se observó que las etapas pediátricas en las cuales se encontraban los pacientes al momento del diagnóstico fueron lactantes en un 56.2% (27), seguida de la preescolar en un 22.9% (11). La edad promedio en la cual se realizó el diagnóstico de ATR distal fue 50.3 meses (4.1 años). [Ver gráfico 2].

La ATR adquirida más frecuente fue la distal con un 52.08% (25) seguida de la proximal en un 25% (12). En el 22.9% (11) de los pacientes no se había definido el tipo de ATR en la última consulta con Nefrología. [Ver gráfico 3].

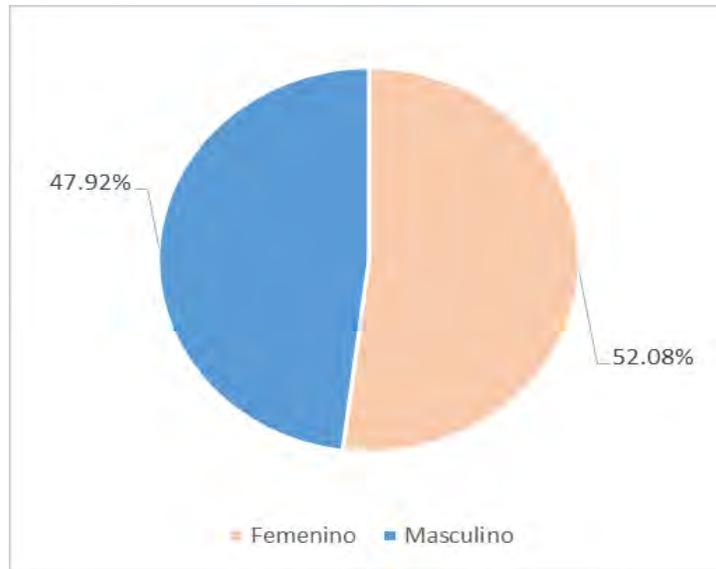


Gráfico 1. Porcentaje de pacientes con ATR adquirida de acuerdo al sexo.

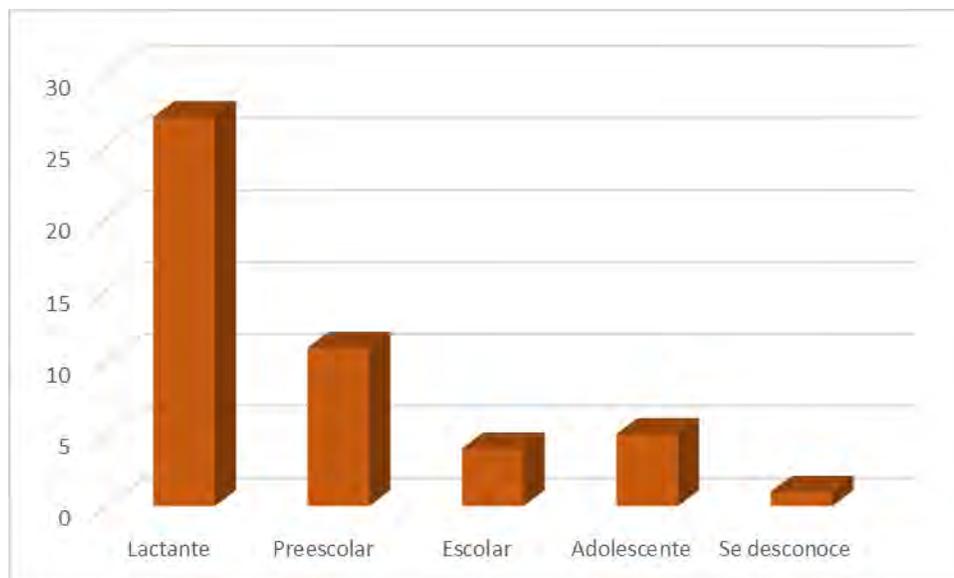


Gráfico 2. Etapa pediátrica más frecuente al diagnóstico de ATR adquirida.

Respecto a los factores asociados y/o desencadenantes a la ATR adquirida, se encontró que un 24.9% (12) fue secundario a uso de fármacos, seguido de enfermedades renales y nefropatías intersticiales crónicas con un 20.8% (10) y de enfermedad poliquística renal con un 10.4% (5). Se observó que 6.2% (3) de los sujetos eran pacientes monorrenos (anatómico o quirúrgico), 2% (1) se asoció a Glucogenosis tipo IX y 4.1% (2) se clasificó como transitoria.

Se encontró asociación entre ATR adquirida y diversos síndromes y enfermedades en un 16.6% (8), entre los cuales se encontraron Síndrome de Noonan (3), Síndrome de Down (1), hipotiroidismo (3) y sólo 1 paciente desarrolló ATR adquirida posterior a cuadro de Síndrome hemolítico urémico [Ver gráfico 4].

Respecto a los fármacos asociados a ATR adquirida, se encontró que el ácido valproico a dosis de 20-30mg/kg/día fue el más asociado en un 10.4% (5), seguido de topiramato a dosis de 1-6mg/kg/día en un 6.25% (3). El uso de quimioterapéuticos (cisplatino) se presentó en 6.25% (3) de los pacientes, evidenciando que el número de ciclos administrados y asociados a la ATR fueron 4 ciclos en un 4.17% (2) [Ver gráfico 5].

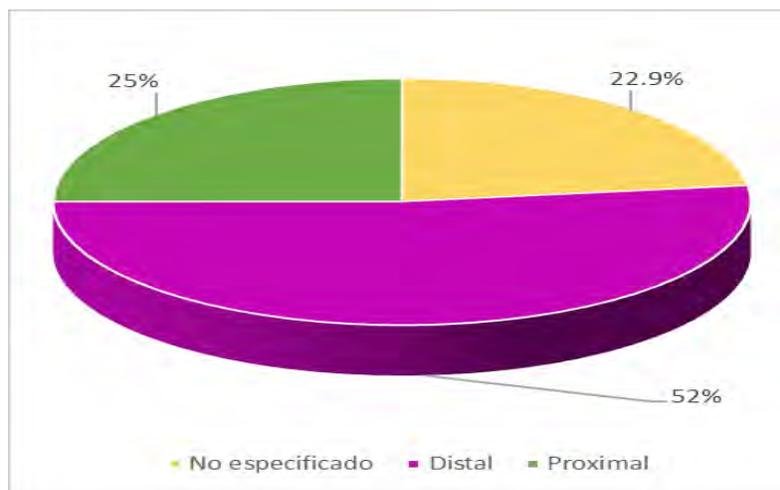


Tabla 3. Porcentaje de tipo de ATR adquirida observada en los sujetos de estudio.

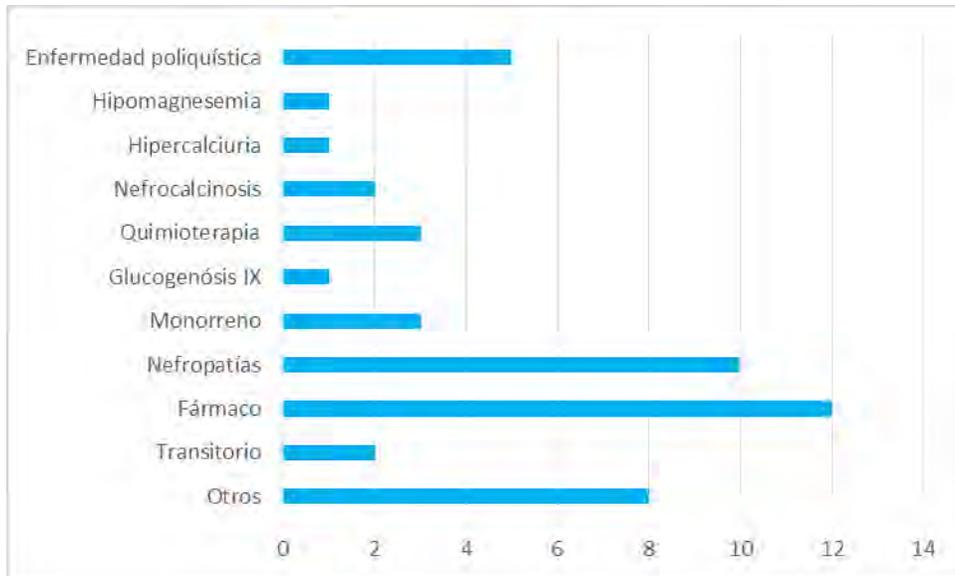


Tabla 4. Factores desencadenantes y/o asociados a la ATR adquirida.

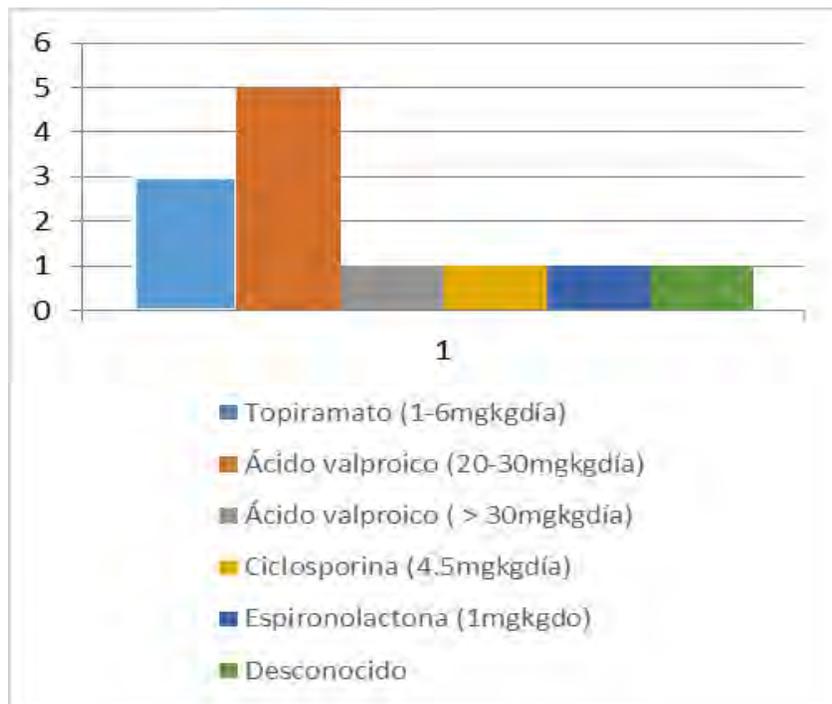


Gráfico 5. Fármacos y dosis asociados al diagnóstico de ATR adquirida.

La principal complicación en los 48 pacientes con ATR fue la nefrocalcinosis, de forma aislada en un 25% (12) y asociada a sintomatología gastrointestinal en un 4.1% (2), teniendo como total un 29.1% (14). La nefrocalcinosis fue evidenciada por imagen ecográfica en el 100% de los pacientes.

En el 58.3% (28) de los pacientes no se encontró reporte en el expediente sobre alguna complicación asociada. [Ver gráfico 6].

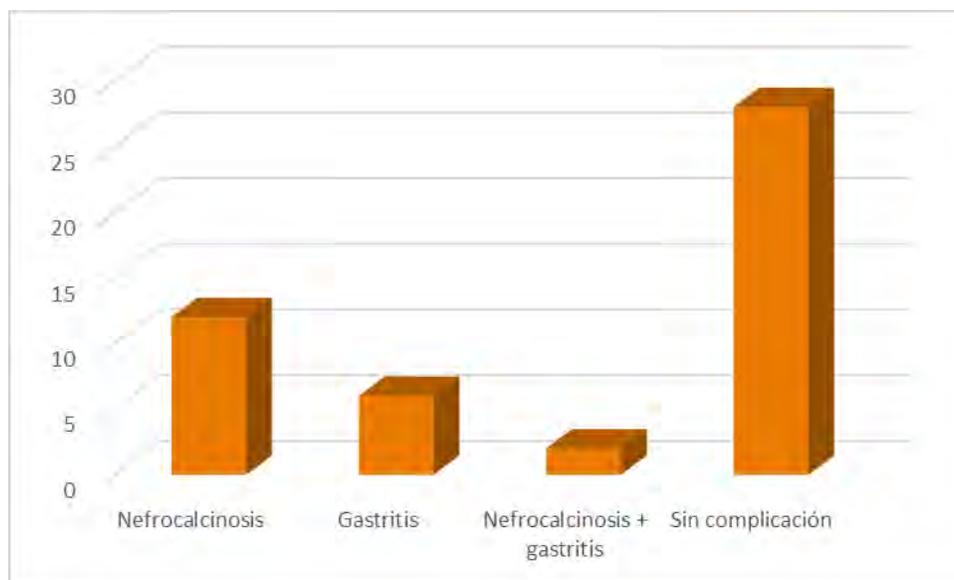


Gráfico 6. Complicaciones asociadas a la ATR adquirida.

Finalmente, el tratamiento alcali que se administra con mayor frecuencia con los citratos con Na y K en un 31.2% (15), seguido de citratos con K y bicarbonato de sodio (NaHCO_3) en un 20.8% (10) respectivamente. Se observó que 20.8% (10) de los pacientes no contaban con tratamiento actual de acuerdo a la última nota de seguimiento por consulta externa. [Ver gráfico 7].

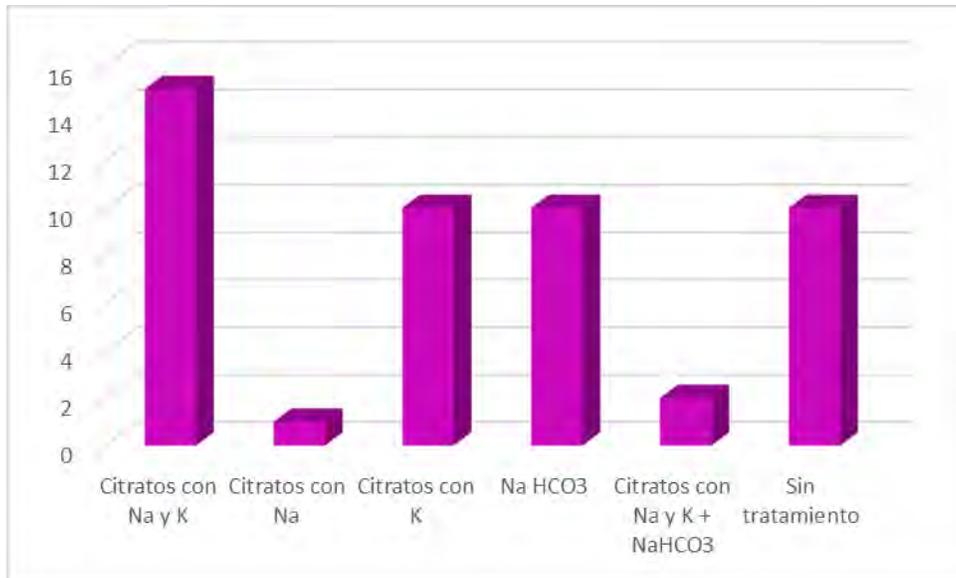


Gráfico 7. Tratamiento álcali administrado en los pacientes con ATR adquirida.

XIV. DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados obtenidos en la población estudiada no se observó diferencia en la distribución de sexo para los pacientes considerados con el diagnóstico de ATR adquirida. La edad de presentación principalmente se dio entre pacientes lactantes, lo cual coincide con lo reportado en la literatura en la población mexicana con reporte de mayor número de casos del sexo femenino en cerca del 60% y con edad promedio de 2.1 años.

En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría en México se estimó que la prevalencia de ATR es de 35 casos por cada 10 000 expedientes ⁶. En la mayoría de los países europeos la incidencia es poco frecuente. Los estudios genéticos estiman una relación de aproximadamente 1 caso por millón de habitantes en el Reino Unido y en Francia. Sin embargo, en México no se tiene reportados datos epidemiológicos sobre la incidencia de dicha condición clínica debido a la falta de un registro de enfermedades renales, errores en la interpretación de la fisiopatología, en la interpretación de estudios de laboratorio o falla en el diagnóstico de la entidad primaria relacionada con la ATR. En un estudio realizado en Venezuela se valoraron 3,624 pacientes menores de 15 años de edad con patología renal, encontrándose que 5.6% (202) tenían diagnóstico de ATR, correspondiendo al tipo 1 en un 91.5%, tipo 2 en un 5%, tipo 4 en un 0.5% y 3% no fueron clasificados ⁴¹. En este trabajo se encontró que la ATR adquirida más frecuente fue la distal con un 52.08% (25) seguida de la proximal en un 25% (12). En el 22.9% (11) de los pacientes no fue posible clasificarlos.

En el 2014 Both y asociados sugirieron que las enfermedades autoinmunes son las más frecuentemente asociadas con ATR adquirida, sobre todo la tipo distal ³⁹; en cambio en nuestro estudio se evidenció que un 24.9% (12) de los casos fueron secundario a uso de fármacos, seguido de enfermedades renales y nefropatías

intersticiales crónicas con un 20.8% (10) y de enfermedad poliquística renal con un el mismo porcentaje. Dichos resultados varían probablemente secundario a la cantidad de la muestra y al tipo de pacientes de la misma, ya que la mayoría de ellos cuentan con diagnóstico de epilepsia o crisis convulsivas en estudio asociado a la tubulopatía en cuestión.

Kitterer y colaboradores en 2014 estudiaron la frecuencia de las alteraciones clínicas secundarias a uso de fármacos y tóxicos sin especificar las dosis de las mismas, reportaron que el uso de espironolactona tenía una frecuencia elevada, mientras que el del ácido valproico fue reportada como rara, ya que se necesitaba contar con el tratamiento a largo plazo para que se presenten las manifestaciones clínicas de la enfermedad ⁴⁰. En contraste, en nuestro estudio se observó que el ácido valproico a dosis de 20-30mgkgdía fue el fármaco más asociado en un 10.4% (5), seguido de topiramato a dosis de 1-6mgkgdía en un 6.25% (3).

En relación a las complicaciones se encontró principalmente la presencia de nefrocalcinosis detectada mediante ecografía; la cual se presentó en el 100% (12) de los pacientes con ATR adquirida tipo distal. Al ser ésta una complicación que amerita vigilancia estrecha se recomienda investigar la presencia de la misma inmediatamente después de realizar el diagnóstico de ATR, para evitar complicaciones como la nefropatía intersticial ya que éste puede preceder a una insuficiencia renal poliúrica, complicación rara observada en 1 a cada 18 casos de ATR tipo 1 diagnosticado durante la infancia de acuerdo a Bajpai A 2015 ¹⁷.

El tratamiento administrado con mayor frecuencia son los citratos con sodio y potasio lo que coincide con el tipo de ATR más frecuente, la distal; ya que de acuerdo a Muñoz Arizpe R y colaboradores en caso de documentarse ATR con nefrocalcinosis, se recomienda iniciar tratamiento dando solución de citrato con potasio⁴. La administración de citrato de potasio reduce de forma significativa la

excreción urinaria de calcio y fosfato, con lo cual la producción de litos se ve reducida, de acuerdo a Domrongkitchaiporn, S en 2002 ¹⁷.

XV. CONCLUSIONES

- No existe diferencia en la distribución de sexo para los pacientes considerados con el diagnóstico de ATR adquirida.
- La etapa pediátrica de presentación donde se realizó la mayoría de los diagnósticos de ATR fue en los pacientes lactantes; con una edad promedio de 4 años.
- A pesar de que en nuestro país no se cuentan con datos estadísticos ni epidemiológicos confiables sobre ATR, se concluyó que el tipo de ATR adquirida más frecuente fue distal o tipo 1; seguida de la ATR proximal o tipo 2. Resultados similares con diversos estudios del mundo. Sin embargo, en un porcentaje importante de pacientes no se logra definir el tipo de ATR al no contar con los criterios suficientes para su tipificación.
- A pesar de que en la literatura se encuentra una gran asociación entre ATR adquirida y enfermedades autoinmunes (sobre todo LES y Síndrome de Sjögren), nosotros encontramos una fuerte asociación entre fármacos y ATD adquirida; teniendo como principal causa el uso de fármacos anticomiciales como el ácido valproico seguido del topiramato.
- Es importante que ante la sospecha de ATR determinar el factor etiológico y tipo de ATR, para iniciar un tratamiento oportuno y evitar complicaciones.
- Existe fuerte evidencia entre la asociación entre ATR adquirida y enfermedades autoinmunes, enfermedades eritrocitarias y demás mencionadas en el presente estudio, por lo cual ante la presencia de un paciente con estas patologías, se deberá realizar un interrogatorio dirigido y una búsqueda intencionada de datos clínicos y bioquímicos compatibles con ATR, con el fin de realizar un diagnóstico oportuno y evitar que éste sea debido a la presencia de complicaciones tales como la nefrocalcinosis.

- La principal complicación que se presentó en nuestros pacientes fue la nefrocalcinosis detectada mediante ecografía renal; evidencia similar con la reportada en diversos estudios a nivel mundial.
- El tipo de terapia alcalina administrada con mayor frecuencia fueron los citratos con potasio, sólo hay registro en el expediente de haber interrumpido su administración por la presencia de sintomatología gastrointestinal.

XVI. LIMITACIONES

La recolección de datos fue tomada de una fuente secundaria (expedientes clínicos) donde la información obtenida se encontraba concentrada en notas de valoración de Nefrología (consulta externa y/o hospitalización) además de los reportes de ultrasonidos renales para la valoración de Nefrocalcinosis.

El poder estadístico es limitado por el tamaño de la muestra (N=48), por lo tanto los resultados obtenidos pueden variar al compararlos con la población pediátrica total con diagnóstico de ATR adquirida en el país.

XVII. CRONOGRAMA

Actividad	NOV- DIC 18	DIC- ENE 17	FEB- MAR 17	MAY- JUN 17	JUL- AGO 17	SEPT- OCT 17	NOV- DIC 17	ENE- FEB 18	MAR- ABR 18	MAY- JUN 18
Elaboración del protocolo (portada, índice, justificación, objetivos, introducción).	X	X	X							
Elaboración base de datos de pacientes (recolección de datos del archivo general).				X						
Elaboración base de datos y análisis de la misma.							X	X		
Presentación de resultados y discusión con tutores									X	
Publicación de tesis										X

XVIII. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Renal Tubular Acidosis. National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse. NIH Publication No. 09–4696. 2008.
1. Muñoz-Arispe R, Escobar L, Medeiros M. Acidosis tubular en niños: conceptos actuales de diagnóstico y tratamiento. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2013; 70(3):178-194.
2. Rocha Gómez MI, Zaltzman-Girshévich S, García de la Puente S. Utilidad de la recolección de orina para el diagnóstico de tipo de acidosis tubular renal. *Acta Pediatr Mex.* 2015; 36: 322-329.
3. Rodríguez Soriano J. Renal Tubular Acidosis: The Clinical Entity. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 2160–2170.
4. Bouzidi H, Daudon M, Najjar MF. Acidose tubulaire rénale distale primitive. Primary distal renal tubular acidosis. *Ann Biol Clin.* 2009; 67 (2): 135-40.
5. Enciso S, Muñoz Arizpe R, Hernández AM, et. al. Mitos y realidades de la acidosis tubular renal en México. *Arch Latin Nefr Ped.* 2016; 16(2):40-48.
6. Medeiros M, Enciso S, Hernández AM. Informe de casos de acidosis tubular renal y errores de diagnóstico. *Nefrología.* 2016.
7. Yasuda K, Sasaki K, Yamato M, et. al. Distal Renal Tubular Acidosis Associated with Sjögren´s Syndrome. *Intern Med.* 2012; 51: 675-676.
8. Velásquez Jones L. Acidosis tubular renal. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2012; 69 (6):502-508. Bagga A. Evaluation of Renal Tubular Acidosis. *Indian Journal of Pediatrics.* 2007; 74.
9. Laing CM, Toye AM, Capasso G, et. al. Renal tubular acidosis: developments in our understanding of the molecular basis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* 2005; 37:1151–1161.

10. Sinha R, Agarwal I, Bawazir WM, et. al. Distal Renal Tubular Acidosis with Hereditary Spherocytosis. Case Reports. Indian Pediatrics. 2013; 50(15): 693-695.
11. Gil-Peña H, Mejía N, Santos F. Renal Tubular Acidosis. The Journal of Pediatrics. 2013; 164(4): 691-698.
12. Diagnóstico y tratamiento de la acidosis tubular renal en pacientes pediátricos. Guía de Evidencias y Recomendaciones. México: CENETEC; 2016.
13. García Nieto M, Chahin J. Tubulopatías y trastornos del metabolismo mineral. Nefrología. 1997; 17(1):1-23.
14. Abdallah JB, Charfeddine B, Braham I, et. al. Primary distal renal tubular acidosis: a case report. Ann Biol Clin. 2011; 69 (2): 212-216.
15. Yaxley J, Pirrone C. Review of the Diagnostic Evaluation of Renal Tubular Acidosis. Ochsner Journal. 2016;16:525–530.
16. Soleimani M, Rastegar A. Pathophysiology of Renal Tubular Acidosis: Core Curriculum. Am J Kidney Dis. 2016; 68(3):488-498.
17. Chan J, Scheinman J, Roth K. Renal tubular acidosis. Consultation with the specialis. Pediatrics in Review. 2001; 22(8):227-287.
18. Escobar L, Mejía N, Gil H, et. al. La acidosis tubular renal distal: una enfermedad hereditaria en la que no se pueden eliminar los hidrogeniones. Nefrología. 2013; 33(3): 289-96.
19. Trepiccione F, Prospero F, Regenburgh de la Motte L, et. al. New Findings on the Pathogenesis of Distal Renal Tubular Acidosis. Kidney Dis 2017; 3:98–105.
20. Habbig s, et. al. Nephrocalcinosis and urolithiasis in children. Kidney International. 2011; 80:1278–1291.

21. Bajpai A, Bagga A, Hari P, et. al. Long-term Outcome in Children with Primary Distal Renal Tubular Acidosis. *Indian Pediatrics*. 2005; 42(17): 321-328.
22. Pitisci L, Demeester R, Legrand JC. Prevalence and European AIDS Clinical Society (EACS) criteria evaluation for proximal renal tubular dysfunction diagnosis in patients under antiretroviral therapy in routine setting. *Journal of the International AIDS Society*. 2014; 17(3):19564.
23. Porteous H, Morgan N, Lanfranco J, et. al. Systemic lupus erythematosus associated with type 4 renal tubular acidosis: a case report and review of the literature. *Journal of Medical Case Reports*. 2011; 5:114.
24. Sharifian M, Esfandiar N, Mazaheri S. Distal Renal Tubular Acidosis and Its Relationship with Hearing Loss in Children. Preliminary Report. *Iranian Journal of Kidney Diseases*. 2010; 4(3): 202-206.
25. Salter MD. Ibuprofen-Induced Hypokalemia and Distal Renal Tubular Acidosis: A Patient's Perceptions of Over-the-Counter Medications and Their Adverse Effects. Case report. *Case Reports in Critical Care*. 2013: 875-857.
26. Cho SG, Yi JH, Han SW, et. al. Electrolyte Imbalances and Nephrocalcinosis in Acute Phosphate Poisoning on Chronic Type 1 Renal Tubular Acidosis due to Sjögren's Syndrome. *J Korean Med Sci*. 2013; 28: 336-339.
27. Okamoto N, Nambu T, Matsuda Y, et. al. Distal Renal Tubular Acidosis that Became Exacerbated by Proton Pump Inhibitor Use. *Intern Med*. 2012; 51: 2591-2595.
28. Kitterer D, Schwab M, Dominik M. Drug-induced acid-base disorders. *Pediatr Nephrol*. 2014.

29. Laing CM, Roberts R, Summers S, et. al. Distal renal tubular acidosis in association with HIV infection and AIDS. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21:1420-1422.
30. Akin D, Ozmen S. Type 4 Renal Tubular Acidosis in a Patient with Lupus Nephritis. *IJKD.* 2014; 8:73-5.
31. Murphy N, Elramah M, Vats H, et. al. A Case Report of Deferasirox-induced Kidney Injury and Fanconi Syndrome. *Case Report. WMJ.* 2013; 112(4): 177-180.
32. D´Cruz S, Chauhan S, Singh R, et. al. Wasp sting associated with type 1 renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23: 1754–1755.
33. Blackstock MK, Lee A. Hypokalaemia and Renal Tubular Acidosis due to Abuse of Nurofen Plus. *Case report. Case Reports in Critical Care.* 2010; 12(2): 109-110.
34. Narayan P, Dharshan R, Amit G. Distal renal tubular acidosis in a boy with Proteus syndrome. *Kidney International.* 2013; 83:1209–1210.
35. Alper SL. Familial renal tubular acidosis. *Acid-base balance: clinical aspects. JNEPHROL.* 2010; 23 (S16): S57-S76.
36. Both T, Zietse R, Hoorn EJ, et. al. Everything you need to know about distal renal tubular acidosis in autoimmune disease. *Rheumatol Int.* 2014; 34: 1037-1045.
37. López-Santisteban, M, et. al. Estudio epidemiológico y demográfico de la consulta externa de Nefrología Pediátrica. *Revista Cubana de Pediatría.* 2018; 90(1):47-58.