



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

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

**ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE ACIDOSIS  
TUBULAR RENAL Y TALLA EN PACIENTES  
CON SÍNDROME DE SILVER RUSSELL  
MENORES DE 18 AÑOS EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA  
EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**P R E S E N T A:**

**DRA. EVA CECILIA ZUÑIGA HARO**

**TUTORES DE TESIS:**

**DR. RAUL CALZADA LEON**

**DR. ALEJANDRO GONZALEZ GARAY**



MÉXICO, D.F.

2010



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.

“ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE ACIDOSIS TUBULAR RENAL Y TALLA BAJA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SILVER-RUSSELL MENORES DE 18 AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.”



DR. JOSE N. REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. CARLOS ROBLES VALDES  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. RAÚL CALZADA LEÓN  
TUTOR DE TESIS



DR. ALFONSO HUANTE ANAYA  
CO-TUTOR DE TESIS



DR. ALEJANDRO GONZÁLEZ GARAY  
ASESOR METODOLÓGICO

## TUTOR Y ASESORES

### **Tutor**

Dr. Raúl Calzada León

### **Investigadores asociados**

Dr. Carlos Robles Valdés

Dr. Alfonso Huante Anaya

### **Asesor Metodológico**

Alejandro González Garay

## AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por su amor y dedicación incondicional, su enseñanza, los adoro.

A mi hermano, te adoro, eres mi orgullo.

A mis amigos, que son mi familia ... les debo mucho, les pago día a día, siempre los tengo en mi mente y mis acciones, los quiero mucho.

Gracias a la participación y enseñanza del Dr Raúl Calzada, Dr Carlos Robles, Dr Alfonso Huante, Dra Victoria del Castillo, Dr. Alejandro González, Dr. Ignacio Mora para la realización de esta tesis.

Gracias por todo Martita, gracias Dra Ruiz... por hacer este periodo más ameno.

## ABREVIATURAS

ATD	Acidosis tubular distal
ATP	Acidosis tubular proximal
ATR	Acidosis tubular renal
Cl	Cloro
cm	Centímetros
CO <sub>2</sub> T	Bióxido de carbono total
FG	Filtración glomerular
HCO <sub>3</sub>	Bicarbonato
IMC	Índice de masa corporal
INP	Instituto Nacional de Pediatría
K	Potasio
m <sup>2</sup> SC	Metro cuadrado de superficie corporal
mEq	Miliequivalentes
Mg/dL	Miligramos por decilitro
ml/min	Mililitros por minuto
Mmol	Milimoles
mt	Metro
Na	Sodio
pCO <sub>2</sub>	Presión parcial de bióxido de carbono
RCIU	Retraso en el crecimiento intrauterino
SSR	Síndrome de Silver Russell
TBF	Talla blanco familiar
U	Unidad

## ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	5
ANTECEDENTES.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
JUSTIFICACIÓN.....	20
PREGUNTAS.....	20
HIPÓTESIS.....	21
OBJETIVOS.....	21
DISEÑO METODOLÓGICO.....	21
POBLACIÓN EN ESTUDIO.....	21
CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	22
DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES.....	23
MATERIALES Y MÉTODOS.....	25
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	25
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	26
RESULTADOS.....	27
DISCUSIÓN.....	34
CONCLUSIONES.....	35
BIBLIOGRAFÍA.....	38
ANEXOS.....	39

## ANTECEDENTES

### SÍNDROME DE SILVER-RUSSELL

El Síndrome de Silver-Russell (SRS) fue descrito de manera independiente por Silver (1953), quien reportó a dos individuos y Russell (1954) otros 5 individuos con esta alteración, de los cuales solo dos tenían asimetría corporal, todos ellos tenían desproporción con acortamiento de las extremidades superiores.(1-10) Tanner y Ham sugirieron que la asignación “Enanismo Silver” se reserva para niños de talla baja (sin macrocefalia u otros hallazgos faciales característicos que tuvieran peso bajo para la edad gestacional, asimetría de brazos, piernas cuerpo o cabeza y meniques incurvados, en tanto que el epónimo “enanismo Russel” debe utilizarse cuando la asimetría este ausente.(2)

Debido a la aparente heterogeneidad de su etiología, existe confusión respecto a la incidencia y a la historia natural del SRS, por lo que su verdadera prevalencia es desconocida. Su incidencia es estimada entre 1 en 2,500 a 1 en 100,000 recién nacidos vivos al año. (1,2,3,7)

Se describe como la etiología más consistente, vista en aproximadamente 10% de los pacientes, la disomia materna del cromosoma 7 (1,3,7-10), sin embargo se ha descrito la alteración del cromosoma 11 con reportes de defectos en la metilación en el dominio H19, asociado con el fenotipo en 35 a 65% de los pacientes con SRS. (3,7,10-13) Al parecer, no hay predilección racial pues se han reportado casos en todo el mundo (2).

Este síndrome es una condición genética heterogénea, caracterizada por retardo en el crecimiento intrauterino (93%), retraso en el crecimiento posnatal con talla baja (3%), velocidad de crecimiento normal, perímetro cefálico normal con cara triangular (50 a 62%), grados variables de asimetría corporal (generalmente longitud asimétrica de las extremidades 60-78%), clinodactilia del quinto dedo e inteligencia normal (76%). (1,4)

#### Criterios diagnósticos

El criterio diagnóstico mínimo debe incluir retardo en el crecimiento intrauterino (peso al nacer menor de tres desviaciones estándar de la media), retardo en el crecimiento posnatal, perímetro cefálico normal, clinodactilia del quinto dedo y cara triangular. (1) Otros autores refieren como bases clínicas para establecer el diagnóstico el RCIU, cara triangular con asimetría facial y corporal, talla baja con peso inferior esperado para la estatura y escaso desarrollo muscular. (2) Se ha señalado que deben estar presentes 5 características esenciales para poder asegurar el diagnóstico, las cuales incluyen peso al nacer igual o por debajo de -2 DE de la media poblacional, crecimiento posnatal igual o menor a -2 DE del valor de la media al momento del diagnóstico, perímetro cefálico normal, características faciales clásicas y asimetría esquelética. (3) El desarrollo cognitivo es variable, muchos pacientes presentan alteraciones en el desarrollo y aprendizaje. (1) En el pasado, un desarrollo psicomotor normal era considerado como un criterio diagnóstico importante, sin embargo, diversos estudios han encontrado alteraciones del desarrollo en una cohorte de pacientes con SRS quienes se sometieron a pruebas de desarrollo comprensivo. (1) Se han encontrado otras características en estos pacientes, sin embargo no son consideradas diagnósticas ni patognomónicas, entre estas se incluyen asimetría de

extremidades (en presencia de una relación de segmento superior sobre segmento inferior normal), hipogenitalismo o criptorquidia en hombres e hipotonía. Debido a que el perímetro cefálico es normal pero la cara puede ser pequeña, da una apariencia triangular a la cara con frente amplia y barbilla pequeña, la boca tiende a ser ancha con las comisuras hacia abajo. Puede ocurrir micrognatia, rara vez asociada a la secuencia Pierre Robin, por lo que se debe tener cuidado en el estado respiratorio, especialmente a lo que respecta obstrucción de la vía aérea superior. La asimetría de extremidades es muy común y puede ser variable, es posible que sea progresiva, pero en la mayoría de los pacientes se mantiene proporcionada con el crecimiento, parece no haber asimetría de otras partes del cuerpo. La clinodactilia del quinto dedo es una característica frecuente, sin embargo es una anomalía menor y no es diagnóstica del padecimiento, también es común observar braquidactilia del quinto dedo, no se han descrito otras anomalías digitales significantes. (1)

## Etiología

El SRS es una condición genética heterogénea, como se ha evidenciado en numerosos reportes de familias y aberraciones cromosómicas asociadas, sin embargo la mayoría de los casos son esporádicos, no se conoce su causa en estos individuos. Muchos pueden representar nuevas mutaciones de un posible gen autosómico dominante. Se han reportado familias con herencia autosómica dominante (14) y familias con herencia autosómica recesiva. Se han reportado casos de gemelos homocigóticos discordantes para SRS, sin embargo es difícil explicar el mecanismo de esta discordancia a menos que sea identificada una mutación somática postcigótica. Numerosos reportes del fenotipo de SRS se han asociado a anomalías cromosómicas, los cuales incluyen delección del brazo corto del cromosoma 18, síndrome Turner mosaico y mosaicismo de trisomía 18. Se ha observado delección del cromosoma Y en un varón, traslocación paterna entre el brazo largo del cromosoma 17 y el 20 (1,3), así como la traslocación paterna  $t(11;16)(p13;q24.3)$  (15)

Los casos de SRS asociados a disomia materna del cromosoma 7, en los cuales ambos miembros del cromosoma 7 son de origen materno, sin contribución del cromosoma 7 paterno. Los 22 cromosomas restantes reflejan una contribución equitativa materna y paterna. La disomia uniparental solo puede ser identificada por la prueba de marcadores cromosómicos de micro satélite que son específicos para cada padre y para cada cromosoma. Este fenómeno fue identificado por primera vez en dos pacientes que eran homocigotos para mutación de fibrosis quística, para la cual su madre era heterocigoto, y su padre fue normal. Se han realizado estudios buscando esta disomia en los cuales fueron identificados 7 de 72 individuos, sugiriendo que este mecanismo esta presente en aproximadamente 10% de todos los casos de SRS. (1,3,7-10) Se ha descrito la alteración del cromosoma 11 p 15 con reportes de defectos en la metilación en el dominio H19, asociado con el fenotipo en 35 a 65% de los pacientes con SRS. (3,7,10-13)

Se han reportado diversos rearrreglos cromosómicos incluyendo el cromosoma 15 en anillo, delección intersticial de la porción proximal del brazo largo del cromosoma (8q11-q13), y disomia

uniparental materna ya mencionada. Lo que señala que es importante la búsqueda de los genes maternos capaces de producir este trastorno (2).

### Pruebas diagnósticas

El diagnóstico se establece con base a la coexistencia de RCIU con las características somáticas del paciente, y aunque no hay un estudio que se considere un estándar de oro, es conveniente la realización de un cariotipo. (2) La evaluación por laboratorio debe ser dirigida a excluir otras causas de retraso en el crecimiento intrauterino y talla baja. (1)

El estudio radiográfico puede demostrar la existencia de edad ósea retrasada, hipoplasia de la segunda falange del menique, hipoplasia del húmero, huesos largos delgados, base craneal pequeña en relación con la calota, luxaciones en codos y cadera, agenesia de sacro, del cóccix o de ambos. (2)

En menores de un año de edad debe descartarse la existencia de acidosis tubular renal en todos los pacientes, particularmente cuando la ganancia de peso para la talla es insuficiente o cuando no existe recuperación de la talla, o bien cuando después de los 2 años de edad existe talla baja y velocidad de crecimiento inferior a la centila 25. (2)

Es conveniente o indispensable hacer estudios para evaluar la cantidad de hormona de crecimiento secretada de manera fisiológica, cuando no se presenta crecimiento de recuperación en los 2 primeros años de vida y la velocidad de crecimiento se encuentra por debajo de la centila 25. Se recomienda verificar que las concentraciones de IGF-1 sean superiores a - 1DE y las de IGFBP-3 no se encuentren por debajo de la media, y en caso contrario deberá sospecharse que existe una disfunción en la secreción de hormona de crecimiento o una deficiencia parcial de esta. (2)

### Diagnóstico diferencial

Los diagnósticos diferenciales del SRS deben incluir cualquier condición que cause retraso en el crecimiento intrauterino y talla baja. (1)

Esto incluye muchas alteraciones cromosómicas, dentro de las cuales se encuentra la delección distal del cromosoma 15 15(q26.1 – qter), la cual resulta en delección del gen del factor de crecimiento parecido a la insulina I (IGF 1). Las características clínicas vistas en esta delección generalmente difieren de las manifestadas en el SRS, por la presencia de microcefalia, ausencia de cara triangular y la presencia de retraso mental. La presencia de rupturas cromosómicas debe llevar a la evaluación de otras patologías como el síndrome de Bloom, anemia de Fanconi y síndrome de inmunodeficiencia tipo Nijmegen. Aunque estos individuos tienen un desarrollo psicomotor normal, tienen también microcefalia y otras características como manchas café con leche, anemia y pancitopenia e inmunodeficiencias que llevan a la exclusión del SRS. La diploidia/triploidia mixoploidia y el mosaicismo Turner 45,X/46,XX pueden ser confundidos con SRS, ya que se puede observar asimetría y talla baja en estos pacientes. (1)

Se deben descartar también alteraciones genéticas con dismorfismos similares, como es el caso del Síndrome de Floating-Harbor, cuya etiología es desconocida. (16)

Los niños con síndrome alcohol fetal se presentan con retraso en el crecimiento intrauterino, con frecuencia tienen apariencia de cara triangular, barbilla pequeña y clinodactilia del quinto dedo, lo que distingue a esta entidad del SRS es la historia de exposición a alcohol in útero, con la aparición concomitante de microcefalia, alteraciones en el desarrollo, y otras anomalías menores, incluyendo fisuras palpebrales cortas, filtrum largo hipoplásico, labio superior delgado, e hipoplasia de uñas. (1)

El síndrome 3M de herencia autosómica recesiva, puede ser confundido con el SRS, por la característica de retraso en el crecimiento intrauterino, sin embargo con ausencia de cara triangular, estos pacientes tienden a ser de talla mas baja que los pacientes con SRS. (1)

Algunos pacientes con alteraciones hipofisarias presentan fenotipo de SRS, sin embargo pueden ser diferenciados por la presencia de deficiencia de hormona de crecimiento en estos pacientes. (1)

Se deben descartar causas gestacionales o maternas que provoquen alteración en el crecimiento, como lo son insuficiencia placentaria, hipertensión materna, diabetes tipo 1, exposición a teratógenos, especialmente cigarrillos e infecciones maternas durante el embarazo. (1)

Una vez establecida la asociación de retraso de crecimiento intrauterino con asimetría facio-corporal por hipoplasia hemicorporal, deben descartarse: (2)

#### 1.- Asimetría por hemihipoplasia

- a) Síndrome facioauriculovertebral o de Goldenhart
- b) Oligodactilia ectrodactilia o síndrome de Goltz
- c) Síndrome oromandibulodigital o síndrome de Hanhart o hipoglosia-hipodactilia
- d) Hipoplasia femoral con facies peculiar

#### 2.- Asimetría por hemiatrofia

- a) Incontinencia pigmenti
- b) Síndrome de Romberg o de Parry-Romberg
- c) Síndrome de Dyke-Davidoff-Masson
- d) Síndrome de Sturge-Weber

#### 3.- Asimetría por hemihipertrofia

- a) Hemihipertrofia congénita
- b) Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber
- c) Síndrome de Mc Cune-Albright

#### d) Anisomelia

##### Manifestaciones clínicas:

La mayoría de los pacientes con este síndrome tienen una historia prenatal normal y no se han identificado diferencias significativas en la incidencia de alteraciones en el embarazo, el parto, el peso al nacimiento o la evolución neonatal entre los niños con asimetría y los que no la tienen. La edad materna y el orden del nacimiento tampoco son sensiblemente diferentes de los de la población general. (2).

##### *Crecimiento y alimentación:*

El retardo en el crecimiento intrauterino es una característica esencial para el diagnóstico. A menudo es evidente hasta el tercer trimestre, en la mayoría de los casos el peso al nacer está más de 3 DE por debajo de la media para la edad gestacional. El diagnóstico se vuelve un reto en el caso de un nacimiento prematuro ya que no todas las características clínicas pueden ser identificadas. La mayoría de los niños con SRS, nacen de término. (1,8) El peso promedio al nacimiento oscila entre 1870 +/- 60 y 2150g, y es siempre inferior a la centila 10 cuando se le ajusta por el género y la edad gestacional, sin que el orden del nacimiento ni la talla materna lo influyan (2) La talla al nacimiento también debe ser proporcionalmente disminuida más no exactamente paralela al peso bajo ya que la mayoría de estos niños parecen tener grasa subcutánea disminuida. Hay una incidencia incrementada de presentación pélvica. Algunos de estos niños han presentado dificultades para la alimentación, si bien, la mayoría se alimentan de manera normal (1), se han reportado dificultades en la administración del alimento con hipoglucemia de ayuno asociada. (3)

Aunque, por definición todos los individuos con este trastorno son pequeños al nacimiento y se mantienen así en la edad adulta, la mayoría presentará una velocidad de crecimiento normal, la curva de crecimiento se mantendrá paralela a una curva de crecimiento normal. (1)

Todos los pacientes son pequeños para la edad gestacional y mantienen un crecimiento posnatal deficiente en el primer año, con tallas por debajo de las centila 3, (2), la recuperación del crecimiento no se espera que ocurra en estos pacientes (1), sin embargo, 30% de los casos presentan recuperación del crecimiento entre los 4 y los 8 años y logran estaturas que se sitúan entre las centilas 5 y 40 al momento de iniciar la pubertad, y aunque el pico de aceleración del crecimiento es menor al observado en la población general ( a expensas de una menor longitud del segmento inferior), los adultos presentan estaturas finales en rango poblacional normal. Sin embargo, 57% mantiene una curva de crecimiento paralela con la velocidad de crecimiento igual o mayor a 4 cm al año, pero permanecen siempre con una estatura inferior a la centila 3, y en 13% restante la velocidad de crecimiento es anormal por lo que la estatura se aleja progresivamente de la centila 3. En estos dos últimos subgrupos de pacientes el brote de crecimiento puberal es también atenuado y puede presentarse a menor edad cronológica, logrando estaturas finales promedio de 153 cm para varones y 147 cm para mujeres en el primer subgrupo e inferiores a 150 cm en varones y a 140 cm en mujeres en el segundo. (2)

Para aquellos niños quienes no presentan una recuperación del crecimiento para la edad de 2 años, se recomienda la terapia con hormona de crecimiento en dosis diaria subcutánea. (2,3,17)

Los pacientes continúan delgados y con peso bajo para la talla durante toda la niñez temprana, con una ligera tendencia a la mejoría gradual en la ganancia de peso, en la composición corporal y en la apariencia durante la edad escolar y especialmente durante la adolescencia. (2)

Debido a que el perímetro cefálico es normal al nacimiento, aparenta estar desproporcionadamente grande comparado con el resto del cuerpo, esta apariencia se ha determinado como pseudohidrocefalia. Sin embargo, el perímetro cefálico es normal en estos niños y la hidrocefalia es excepcionalmente rara. (1)

#### *Desarrollo y comportamiento*

En general se asume que el pronóstico de desarrollo psicomotor a largo plazo es excelente en estos niños, a pesar de que durante la lactancia los pacientes tienden a ser débiles y suelen presentar un desarrollo motor grueso lento. (1,2) Tradicionalmente la mayoría de los clínicos determinan que la inteligencia es normal en estos individuos, si el paciente presenta retraso mental se debe descartar otras etiologías, en especial, anomalías cromosómicas. (1) Sin embargo 15% de los pacientes presenta retraso mental y alteraciones relacionadas con el área del lenguaje, que si bien no son graves pueden dificultar la integración escolar (2), se ha descrito también que aproximadamente el 50% de estos pacientes tienen alteración significativa de sus habilidades cognitivas. (4) Por lo que se debe considerar asesoramiento neurofisiológico para encontrar patrones de procesamiento cognitivo y la posible necesidad de intervención educacional o psicosocial. (8)

#### *Dental y Craneofacial*

Las anomalías dentales son relativamente comunes e incluyen microdentia, la micrognatia es común y puede causar paladar hendido secundario a la secuencia Pierre Robin. Estos individuos deben ser estrictamente monitorizados en busca de dificultades en la alimentación y obstrucción de la vía aérea superior. Además de la micrognatia la mayoría de los niños presentan paladar ojival. (1) Puede haber la presencia de microretrognatia acompañada de hacinamiento frontal, en especial de la mandíbula inferior. (18)

La frente es prominente, la línea de implantación del cabello es alta y el cierre de la fontanela anterior se encuentra muy retrasado, por lo que puede existir la impresión de que el paciente presenta hidrocefalia, pero en realidad la circunferencia craneal es normal en 65 a 70% de los casos y existe microcefalia en el 30 a 35%. (2)

La cara tiene forma triangular, es pequeña y con frecuencia asimétricas, los ojos presentan escleróticas azules, la nariz es fina, chica y respingada, el filtrum es corto, el paladar tiene forma ojival, los labios son delgados, las comisuras labiales se encuentran orientadas hacia abajo (en carpa) y existen maxilares poco desarrollados (que ocasionan apretamiento de dientes) y mentón pequeño y puntiagudo. (2,8)

#### *Músculo esquelético*

En un buen número de casos existe asimetría corporal desde el nacimiento, pero de manera independiente de esto, las extremidades superiores tienden a ser relativamente cortas y las inferiores largas; hay clinodactilia del quinto y a veces también del cuarto dedo de ambas manos, sindactilia entre el segundo y tercer orjeos de ambos pies y se encuentra una mayor prevalencia de dislocación de cadera y otras displasias óseas. Cuando hay marcada asimetría de las extremidades inferiores (forma grave del síndrome) puede haber escoliosis secundaria. (2)

El mayor problema está relacionado a la asimetría longitudinal de las extremidades, lo cual puede llevar a anomalías en la marcha y escoliosis. Otras complicaciones ortopédicas son raras, se han reportado dos casos de varones con necrosis aséptica de la cadera. (1)

El biotipo de los pacientes es longilíneo, ya que el tórax es estrecho y hay escaso desarrollo muscular. (2)

La edad ósea se encuentra retrasada en los primeros años de vida, pero a partir de los tres años mantiene una velocidad de maduración ligeramente superior a la correspondiente para la edad cronológica, de manera que al iniciar la pubertad el retraso promedio es solo de 6 meses y durante el desarrollo de esta puede adelantarse, con lo que la estatura final puede ser hasta 0.7 DE menor a la predicha al inicio de la pubertad. (2)

#### *Genitourinario*

Las anomalías genitourinarias pueden ser vistas en hombres con SRS siendo las más frecuentes criptorquidia e hipospadias. Se han reportado anomalías renales ocasionales incluyendo hidronefrosis, acidosis tubular renal tipo II (proximal), valvas posteriores uretrales y un caso de riñón en herradura. (1, 2, 19)

La mayoría de estos pacientes tendrán desarrollo sexual secundario y pubertad normal. (1,20) Sin embargo, cerca del 30% de los pacientes, independientemente del género, presentan desarrollo puberal precoz o por lo menos temprano, que se asocia en las mujeres a ligera hipertrofia transitoria del clítoris a pesar de que no hay otros datos de hiperandrogenemia ni se encuentran concentraciones elevadas de andrógenos ni de sus precursores. (2) Se han reportado también casos de SRS asociados a ambigüedad de genitales (21).

#### *Gastrointestinal*

Las patologías más frecuentes incluyen enfermedad por reflujo gastroesofágico, esofagitis, rechazo al alimento y falla de medro. (1,8), así como síndrome de mala absorción. (22) Hasta el momento no se ha podido determinar hasta qué grado estas complicaciones sean secundarias a causas iatrogénicas, como por ejemplo el tratamiento para falla de medro con gastrostomía. Sin embargo, la esofagitis por reflujo fue reportada en muchos pacientes como causa conocida de rechazo al alimento. La neumonía por aspiración secundaria al reflujo no parece ser un problema mayor. (1)

#### *Endocrinológico*

Como complicación endocrinológica se ha encontrado hipoglucemia, más comúnmente detectada en la etapa de lactancia y niñez temprana, algunas veces hasta la edad de tres años.

Es generalmente manifestada por incremento en la sudoración, especialmente, de la cabeza y tronco. (1)

### *Neoplasia*

Son raras en este síndrome, sin embargo, existe un mayor riesgo de desarrollar neoplasias malignas, en particular craneofaringioma, seminoma testicular, carcinoma hepatocelular y tumor de Wilms. (2) Se describe en otras publicaciones que a pesar de la asimetría de extremidades detectada en estos pacientes no aparenta haber un riesgo incrementado para el desarrollo de tumores abdominales y retro peritoneales, como es en el caso de los síndrome de sobre crecimiento y hemihiperplasia, ya que la fisiopatología de estos dos últimos aparenta ser diferente que la del SRS, por lo tanto, no es necesario hacer un escrutinio en pacientes con SRS. (1)

Dentro de otras manifestaciones clínicas se encuentra que estos pacientes tiene un tono de voz persistentemente agudo, y existe una marcada tendencia a sudar en forma excesiva, especialmente en la cabeza y parte superior del tronco durante la edad de lactante, que no se asocia a los episodios de hipoglucemia en ayuno que se pueden presentar entre los 10 meses y los 3 años de edad. (1) Pueden presentar mancha café con leche en la piel (1,9).

## **ACIDOSIS TUBULAR RENAL**

La acidosis tubular renal es un síndrome clínico caracterizado por acidosis metabólica anion gap normal hiperclorémica producida por una disfunción tubular para la regulación del equilibrio ácido base con una filtración glomerular normal. De acuerdo a esta definición, se excluyen las acidosis metabólicas secundarias a insuficiencia renal aguda o crónica, si bien, algunas causas de acidosis tubular renal (ATR), secundarias a trastornos urológicos, con el tiempo pueden evolucionar a insuficiencia renal. (23,24,25)

Se clasifica en dos grandes grupos: La acidosis tubular proximal o tipo II y la acidosis tubular distal o tipo I, existe un tipo mixto (proximal y distal) y uno asociado a hipo o pseudoaldosteronismo con hiperkalemia, conocido tipo IV. En pacientes con SRS se han reportado anomalías renales ocasionales dentro de las cuales se incluye a la acidosis tubular renal tipo II (proximal), (1,2,19) el signo más común de esta asociación es la detención del crecimiento. (23,26)

### **Etiología**

La ATR como ya se indicó, es un síndrome, que tiene múltiples etiologías, se divide en dos grandes grupos: La acidosis tubular proximal (ATP) o tipo II y la acidosis tubular distal (ATD) o tipo I. La ATP puede ser hereditaria, sin embargo, cuando se encuentra de manera aislada, es generalmente adquirida debida a medicamentos, enfermedad autoinmune, uropatía post-

obstructiva o cualquier causa de nefrocalcinosis medular. (27) En la ATP existe una disminución en la reabsorción proximal de bicarbonato, condicionando bicarbonaturia y disminución del bicarbonato sérico. (23,24,26) Los pacientes con este trastorno tienen una disminución del umbral renal de bicarbonato, lo que resulta en un aumento de las pérdidas de bicarbonato por orina. Sin embargo, la acidosis es auto limitada, porque la pérdida de bicarbonato urinario se detiene una vez que el nivel plasmático de bicarbonato cae por debajo del umbral renal, que es generalmente de 15 a 18 mmol / L. (24) El defecto puede ser único, es decir, que sólo involucra la reabsorción de bicarbonato o puede ser parte de una disfunción tubular proximal generalizada, lo que se denomina síndrome de Fanconi, en el que existe además, glucosuria, aminoaciduria y una disminución de la reabsorción de fosforo, dando lugar esta última a hipofosfatemia y raquitismo. En la ATD existe disminución en la secreción de iones  $H^+$  y menor regeneración del bicarbonato lo que lleva también a acidosis metabólica crónica. Existen dos variantes de la ATD; una de ellas se acompaña de pérdidas importantes de bicarbonato por la orina, se le ha llamado AT mixta, la otra se acompaña de hiperkalemia y se le ha denominado AT tipo IV. Tanto la ATP como la ATD pueden ser primarias o idiopáticas y secundarias a distintas enfermedades, las primarias a su vez pueden ser transitorias o permanentes. (23, 28) Nos enfocaremos en la descripción detallada de la ATP la cual se encuentra asociada a algunos pacientes con diagnóstico de SRS.

## Pruebas diagnósticas

*Gasometría:* Es el examen más importante para confirmar el diagnóstico, se encuentra acidosis metabólica con un anion gap normal, es decir, la causa primaria del trastorno ácido base es el descenso del bicarbonato, la presión parcial de bióxido de carbono ( $pCO_2$ ) se encuentra disminuida como compensación respiratoria, el pH está disminuido o normal dependiendo de la severidad de la acidosis. Al interpretar una gasometría en los niños, es importante comprender que con el llanto, tienen hiperventilación, lo que agrega al trastorno metabólico primario, alcalosis respiratoria aguda, o sea que el pH puede estar normal o ligeramente elevado y la  $pCO_2$  más disminuida de la compensación esperada en relación al descenso del  $HCO_3$ . Otro aspecto importante al interpretar una gasometría es que para evaluar el equilibrio ácido base, no es necesario que la sangre sea arterial o arterializada, una muestra venosa, sin torniquete o liberándolo durante la extracción de sangre es útil tomando en cuenta que aproximadamente el pH es 0.02 U más bajo, la  $PCO_2$  4 mm de Hg más alta y el  $HCO_3$  1 mEq más alto. (23) Estudios preliminares sugieren que es mas exacta la medición de la concentración sérica de bicarbonato con una gasometría venosa que por otros exámenes de rutina. (24)

*$CO_2T$ , Na, K y Cl en suero.* La mayoría de los laboratorios clínicos que cuentan con autoanizador, miden el contenido total de  $CO_2$  ( $TCO_2$ ) reportándolo como tal o como  $HCO_3$ ; para fines prácticos, esta determinación es equivalente ya que el  $TCO_2$  es igual al  $HCO_3$  más la suma del  $H_2CO_3$  con el  $CO_2$  disuelto en la sangre que equivale a 0.03 de la  $pCO_2$ , es decir, aproximadamente 1 mEq más que la concentración de  $HCO_3$ , o sea, que si no se cuenta con gasometría, la determinación del  $CO_2$  nos evalúa el bicarbonato plasmático que como habíamos comentado es el principalmente alterado en la acidosis metabólica. La única excepción es la

alcalosis respiratoria crónica en la que el  $\text{HCO}_3$  se encuentra disminuido como compensación al descenso de la  $\text{pCO}_2$ . El Na, habitualmente se encuentra normal, pero puede estar disminuido en casos de AT hiperkalémica asociada a hipoaldosteronismo o a insuficiencia suprarrenal. Las cifras de K, son variables, usualmente se encuentra normal en la ATP sin tratamiento, bajo en la ATD clásica y alto en las AT hiperkalémicas. Al evaluar el K plasmático debe tomarse en cuenta que en acidosis el K plasmático aumenta debido a que difunde al espacio intracelular en intercambio con hidrogeno. El Cl se encuentra alto lo que caracteriza a las AT que son hiperclorémicas. (23)

*Anion gap o brecha aniónica.* Representa los aniones no medibles. Se obtiene por la siguiente fórmula:  $\text{Anion gap} = \text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$ . En la ATR se encuentra normal lo que permite diferenciar las acidosis por acumulo de diferentes ácidos orgánicos en los que aumentan sus aniones acompañantes. (23)

*Examen general de orina.* Debe tomarse con la primera o segunda orina matutina sin que el niño ingiera líquidos por aproximadamente 8 horas en lactantes y 10 a 12 horas en niños mayores. En estas condiciones, normalmente el pH es ácido (5.5) y la densidad urinaria es mayor de 1.020. Con algunas excepciones, el pH urinario permite diferenciar el tipo de acidosis; en la ATP, si el bicarbonato sérico se encuentra en el umbral o por abajo del mismo como ocurre sin tratamiento, el pH urinario es de 5.5 y cuando se da tratamiento con bicarbonato, el pH aumenta en proporción al bicarbonato sérico debido a la bicarbonaturia, es decir, que en acidosis el pH urinario es ácido y cuando se lleva el bicarbonato a cifras normales, el pH es alcalino (mayor de 7); en la ATD, el pH urinario es mayor de 6 y usualmente mayor de 7 independientemente del nivel de bicarbonato sérico debido a la disminución en la excreción de ácido; en la AT hiperkalémica, el pH urinario generalmente es menor de 5.5 en acidosis y mayor de 6 con  $\text{HCO}_3$  normal. La densidad urinaria puede estar disminuida en caso de que la ATR sea secundaria a nefritis intersticial, nefropatía obstructiva o algunas causas de síndrome de Fanconi o cuando existe nefrocalcinosis. El sedimento urinario puede mostrar cristales de oxalato o fosfato de calcio debido a hipercalciuria. En caso de haber leucocituria o eritrocituria, podría sugerir la enfermedad desencadenante en unión con el cuadro clínico y de laboratorio. (23)

*Calcio (Ca), fósforo (P), fosfatasa alcalina.* Generalmente se encuentran normales, a excepción de cuando existe síndrome de Fanconi en el que el fósforo se encuentra disminuido, el calcio normal o ligeramente bajo y la fosfatasa alcalina elevada. Cuando existe disminución importante de la filtración glomerular, puede haber hipocalcemia e hiperfosfatemia. (23, 26)

*Creatinina, urea, ácido úrico.* Su determinación se usa para valorar la función renal, de ellos el más útil es la creatinina, ya que la cifra sérica es constante dependiendo de la edad y desarrollo muscular, incluso, mediante la creatinina en suero se puede calcular la filtración glomerular (FG) de acuerdo a la fórmula de Shwartz:

$$\text{FG} = \text{K} * \text{talla (cm)} / \text{Creatinina plasmática (mg/dL)}$$

K es una constante que es igual a 0.45 para niños menores de un año, 0.55 para niños de 1 a 13 años, 0.57 para adolescentes y adultos de sexo femenino y 0.7 para los de sexo masculino. El resultado se expresa en  $\text{ml/min}/1.73\text{m}^2 \text{SC}$ .

La urea se eleva cuando hay disminución de la FG, depleción de volumen o hipercatabolismo.

El ácido úrico está generalmente disminuido en la ATP. Puede estar alto cuando ya existe disminución de la FG. (23)

*Depuración de creatinina.* Es la forma de medir la FG más utilizada clínicamente, sin embargo, su exactitud depende de que la orina se colecte adecuadamente y que se anote el tiempo de colección en forma precisa. Para calcularla se utiliza la siguiente fórmula:

$$\text{Depuración de creatinina} = (U \times V / P) \times (1.73 \times Sc)$$

U = concentración de creatinina en orina, V = volúmen urinario/ tiempo en minutos

P = creatinina plasmática, SC = superficie corporal real en m<sup>2</sup>

El valor normal depende de la edad, recién nacidos de término 30-50ml/min, lactantes 50-80ml/min, y mayores de 1ª de edad de 120 ml/min/1,73m<sup>2</sup> SC y equivale a la filtración glomerular.

*Determinaciones urinarias de HCO<sub>3</sub>, Na, K, Cl, Ca, P, creatinina.* Pueden efectuarse todas las determinaciones en una orina fresca matutina colectada durante un tiempo corto aproximadamente 2 horas (no deben usarse colecciones de mas de 3horas en condiciones aeróbicas ya que el CO<sub>2</sub> se difunde al ambiente, que es la forma en que miden indirectamente la concentración de HCO<sub>3</sub>). En este caso, la determinación de HCO<sub>3</sub> no se efectúa ya que debe realizarse en orina fresca y medirse inmediatamente, o colectarse la orina en condiciones anaeróbicas. En cualquier caso se efectúan determinaciones simultáneas de estas substancias en el suero.

*HCO<sub>3</sub>.* En condiciones normales, cuando existe un bicarbonato plasmático normal o disminuido, prácticamente todo es reabsorbido y no aparece en la orina o solo se excreta una pequeña cantidad. Un índice utilizado para valorar su excreción, es medir la fracción excretada de bicarbonato (FeHCO<sub>3</sub>) que relaciona su excreción con la filtración glomerular. Se usa la siguiente fórmula:

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

U = Concentración urinaria

P = Concentración plasmática

Normalmente es menor de 2%. En la ATP con bicarbonato plasmático inferior al umbral también es menor a 2%, pero cuando está más alto aumenta siendo mayor de 15% con bicarbonato plasmático normal o alto. En la ATD se encuentra entre 5 y 10%.

*P.* El fósforo urinario se determina con el objeto de valorar si no está aumentada su excreción como ocurre cuando hay síndrome de Fanconi. El índice más utilizado es el porciento de reabsorción tubular de fosfato que se obtiene por medio de la siguiente fórmula:

$$\% \text{ reabsorción tubular de fosfato} = 1 - (U/P \text{ de fósforo}) / (U/P \text{ de creatinina}) \times 100$$

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

*Ultrasonido renal.* Se efectúa con el objeto de descartar que la acidosis sea secundaria a uropatía o malformación renal. En casos de AT mixta con tratamiento y altas dosis de bicarbonato se puede encontrar nefrocalcinosis secundario a la hipercalciuria. En caso de estar alterado se complementa el estudio con cistouretrografía miccional y urografía excretora.

*Radiografía de huesos largos y edad ósea.* Se efectúan en caso de que sospeche desmineralización ósea y para valorar el crecimiento.

En todo niño con detención de crecimiento, se debe descartar una causa renal de la misma como puede ser infección urinaria, glomerulopatía, insuficiencia renal o una tubulopatía, dentro de las que destacan por su frecuencia la ATR. En este caso, podríamos tener los síntomas mencionados previamente o únicamente la falta de aumento de peso. Evidentemente no todos los exámenes de laboratorio listados previamente deben efectuarse de primera instancia, nosotros recomendamos que se realicen los siguientes estudios: Determinación en suero de creatinina, urea, ácido úrico, gasometría venosa, Na, K, Cl, CO<sub>2</sub>, Ca, P y determinación en orina, en una muestra matutina sin ingesta de líquidos por 8 a 12 hs, examen general de orina, creatinina, Na, K, Cl y HCO<sub>3</sub>, Ca y P. Con estos estudios además de que se puede sospechar o diagnosticar las nefropatías señaladas, se valora casi completamente las ATR. (23)

En primer lugar se efectúa el diagnóstico de ATR por la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica con anion gap normal. En segundo lugar, se valora la FG por medio de la creatinina sérica y se ve si no hay hipofosfemia e hiperfosfaturia que sugiera el diagnóstico de síndrome de Fanconi. Por último, se analiza el pH urinario, el K plasmático y urinario, se calcula la fracción excretada de bicarbonato y el anion gap urinario como método indirecto para la medición de amonio. Con estos datos, se puede caracterizar con bastante precisión, el tipo de ATR. (23,24)

### Manifestaciones clínicas

La aparición de la enfermedad se manifiesta en la infancia temprana. El signo predominante es detención de crecimiento, otros síntomas son vómito, muchas veces asociado a reflujo gastroesofágico, anorexia, constipación, poliuria, polidipsia, propensión a deshidratación con cuadros gastrointestinales intercurrentes, los lactantes presentan retraso en el desarrollo y en la dentición, algunos pueden presentar fiebre sin causa aparente la que se corrige con ingesta de agua. Otros datos clínicos dependen de las anormalidades bioquímicas asociadas, en caso de acompañarse de hipokalemia, presentan hipotonía muscular que tiende a ser progresiva, el raquitismo es una manifestación temprana en caso de que la ATR sea acompañante de síndrome de Fanconi y tardía en la ATD, la nefrocalcinosis o la nefrolitiasis se observan en la ATD y raramente en la ATP. (23,26)

Otras manifestaciones clínicas dependen de la enfermedad condicionante en caso de que la ATR sea secundaria y podría haber signos de insuficiencia renal en el caso de que la nefrocalcinosis o la enfermedad original la produzcan. La historia clínica debe incluir los antecedentes familiares ya que muchas de las causas tanto primarias como secundarias son

hereditarias, en el caso de ATR primaria, puede encontrarse el dato de que en la familia existen personas con talla baja y otras con talla normal. También la historia deberá incluir administración de medicamentos que pueden producir ATR como inhibidores de la anhidrasa carbónica, aminoglucósidos, anfotericina B, litio, diuréticos ahorradores de potasio, anti-inflamatorios no esteroideos, bloqueadores beta adrenérgicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ciclosporina. (23,27)

### Tratamiento

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

El objetivo del tratamiento es mantener un bicarbonato plasmático normal, lo que se logra administrando alcalinizantes, los más usados son el bicarbonato de sodio, mezclas de bicarbonato de sodio y de potasio y soluciones de citratos.(23)

Es reconocido que la corrección de la acidosis por la terapia alcalina en la niñez induce a un incremento en la velocidad de crecimiento con adecuado crecimiento de recuperación. (26)

En caso de que se diagnostique síndrome de Fanconi, además de corregir la acidosis, se necesita corregir la hipofosfatemia y la enfermedad ósea, lo que se logra con soluciones de fosfatos (0.5 a 3 g por día) y vitamina D, usualmente como la forma activa, es decir, calcitriol, 0.25 µg diarios o cada tercer día. La complicación importante con la terapéutica es hipercalcemia, hipercalciuria y nefrocalcinosis, por lo que deben de vigilarse periódicamente y disminuir o suspender la vitamina D en caso de que se presenten.

### Complicaciones

Están condicionadas principalmente por el retraso en el diagnóstico y tratamiento apropiados, tanto el sindromático, como de la enfermedad que produjo la ATR. Las más importantes son retraso en crecimiento y desarrollo, desmineralización ósea, nefrocalcinosis, hipotonía o parálisis muscular y progresión a IRC que como habíamos comentado se desarrolla como consecuencia de la nefrocalcinosis o de la enfermedad original en el caso de que ésta no sea tratada. (23)

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de Silver-Russell es un cuadro de malformaciones múltiples, en el que se estima una tasa de incidencia de 1 por cada 2,500 recién nacidos vivos anualmente, en el cual tanto hombres como mujeres son afectados por igual; está caracterizado por retraso en el crecimiento intrauterino, cara triangular con asimetría facial y corporal, talla baja con peso inferior del esperado para la estatura y escaso desarrollo muscular, cerca del 30% de los pacientes independientemente del género, presentan desarrollo puberal precoz o por lo menos temprano, además de una o más de las siguientes características: manchas café con leche en la piel, hipospadias, malformaciones del sistema urogenital I (valvas uretrales posteriores) y acidosis tubular renal tipo II (proximal), la cual es una entidad caracterizada por acidosis metabólica anion gap normal hiperclorémica producida por una disfunción tubular para la regulación del equilibrio ácido base con una filtración glomerular normal, en la cual existe una disminución en la reabsorción proximal de bicarbonato, condicionando pérdida de bicarbonato por orina y disminución del bicarbonato sérico.

El defecto puede ser único, es decir, que sólo involucra la reabsorción de bicarbonato o puede ser parte de una disfunción tubular proximal generalizada (Síndrome de Fanconi); su signo más frecuente es la disminución de la velocidad de crecimiento.

La acidosis tubular renal es un síndrome relativamente frecuente, la incidencia en el Instituto Nacional de Pediatría es de 35 casos por cada 10,000 niños; en la población general la tasa de presentación varía en relación a su etiología de base; sin embargo se ha reportado que en aquellos pacientes que se diagnostican con el Síndrome de Silver Russell, tienen una mayor frecuencia de presentación concomitante con acidosis tubular renal. Estos pacientes se ha observado que presentan una velocidad de crecimiento disminuida solo por ser parte del espectro del Síndrome de Silver Russell; sin embargo aunado al efecto sinérgico de la acidosis tubular renal se observa un mayor deterioro en el crecimiento; lo cual repercute tanto en los costos de atención debido a que pueden requerir tratamiento con hormona de crecimiento, así como deterioro en su calidad de vida, motivo por el cual, al realizar este estudio e identificar la presencia de la asociación entre ATR y SSR, permitirá proponer nuevos programas de atención.

**JUSTIFICACIÓN** El Síndrome de Silver-Russell es un cuadro de malformaciones múltiples, en el que se estima una tasa de incidencia de 1 por cada 2,500 recién nacidos vivos anualmente, caracterizado por múltiples malformaciones, entre ellas Acidosis tubular renal, la cual de manera independiente se ha observado que tiene relevancia en la talla de los pacientes, por lo cual se sospecha que esta patología al presentarse en este Síndrome incrementa la detención en la velocidad de crecimiento, sin embargo no existen reportes a nivel internacional o nacional, tanto en población adulta como pediátrica, por lo cual la principal finalidad de éste estudio es identificar la existencia de dicha asociación, para que de ésta manera se pueda establecer un diagnóstico oportuno e iniciar tratamiento sustitutivo temprano para la ATR con la finalidad de disminuir el efecto sinérgico de ambas entidades reduciendo así los costos de atención hospitalaria y mejorando su calidad de vida. Una vez conocido esto nos permitirá desarrollar nuevas líneas de investigación en donde se puedan identificar factores de riesgo, factores pronósticos, tratamiento efectivo, entre otros, con la finalidad de mejorar la calidad de atención a nuestros pacientes.

## **PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN**

1.- ¿Existe asociación entre la ATR y talla baja en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Silver Russell menores de 18 años de edad, atendidos en el departamento de Endocrinología, Nefrología y Genética del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 1 de enero de 1998 al 1 de noviembre de 2009?

2.- ¿Cuál es la asociación entre la presentación de ATR y talla baja en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Silver Russell menores de 18 años de edad, atendidos en el departamento de Endocrinología, Nefrología y Genética del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 1 de enero de 1999 al 1 de enero de 2009?

## **HIPÓTESIS**

1.- Existirá asociación entre ATR y TB en pacientes menores de 18 años de edad, atendidos en el departamento de Endocrinología, Nefrología y Genética del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 1 de enero de 1998 al 1 de noviembre de 2009.

2.- Existirá asociación positiva entre la presentación de ATR y talla baja en pacientes menores de 18 años de edad, atendidos en el departamento de Endocrinología, Nefrología y Genética del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 1 de enero de 1998 al 1 de noviembre de 2009.

## **OBJETIVO GENERAL**

Conocer la asociación entre SSR y TB en pacientes con ATR bajo tratamiento, atendidos en el departamento de Endocrinología, Nefrología y Genética del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 1 de enero de 1998 al 1 de noviembre de 2009

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar la asociación entre ATR y talla baja en pacientes pediátricos con diagnóstico de Síndrome de Silver Russell menores de 18 años de edad, atendidos en el departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 1 de enero de 1999 al 1 de enero de 2009
- Conocer la magnitud y dirección de la asociación entre ATR y talla baja en pacientes pediátricos con diagnóstico de Síndrome de Silver Russell menores de 18 años de edad, atendidos en el departamento de Endocrinología, Nefrología y Genética del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 1 de enero de 1999 al 1 de enero de 2009

## **DISEÑO METODOLÓGICO**

El estudio propuesto es transversal, observacional, analítico , comparativo y retrolectivo.

## **POBLACIÓN OBJETIVO**

Pacientes pediátricos mexicanos con Síndrome de Silver-Russel con acidosis tubular renal atendidos en un hospital de tercer nivel de atención.

## **POBLACIÓN ESPECÍFICA**

Pacientes pediátricos con Síndrome de Silver-Russell y acidosis tubular renal atendidos en el Servicio de Endocrinología, Nefrología y Genética del Instituto nacional de Pediatría en el periodo de 1998 a 2009.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **Criterios de inclusión**

Se incluirán en el estudio todos los pacientes atendidos por el servicio de Endocrinología, Nefrología y Genética en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre 1999 y 2009 que cumplan con:

- Cualquier sexo
- Diagnóstico de Síndrome de Silver-Russell
- Diagnóstico de acidosis tubular renal
- Pacientes menores de 18 años
- Contar con al menos el 80% de las "variables relevantes para el estudio" para cumplir con el objetivo (edad, talla, TBF, gasometría, electrolitos séricos, CO2T, Tiempo al diagnóstico de ATR, Tiempo al diagnóstico del Dx. Sx Silver – Russell, Tiempo de latencia para el tratamiento de ATR, Apego al tratamiento, Infecciones de repetición, Tipo de infecciones, Desnutrición)

## Criterios de exclusión

- Pacientes bajo tratamiento con hormona de crecimiento
- Paciente con diagnósticos de delección distal del cromosoma 15
- Paciente con diagnósticos de Síndrome de Bloom
- Paciente con diagnósticos de anemia de Fanconi
- Paciente con diagnósticos de Síndrome de inmunodeficiencia tipo Nijmegen
- Paciente con diagnósticos de mosaicismo Turner 45,X/46,XX
- Paciente con diagnósticos de Síndrome alcohol fetal
- Paciente con diagnósticos de Síndrome 3M
- Paciente con diagnósticos de alteraciones hipofisarias con deficiencia de hormona de crecimiento
- Paciente con diagnósticos de Síndrome facioauriculovertebral o de Goldenhart
- Paciente con diagnósticos de oligodactilia, ectrodactilia o síndrome de Goltz
- Paciente con diagnósticos de Síndrome oromandibulodigital o síndrome de Hanhart
- Paciente con diagnósticos de hipoplasia femoral con facies peculiar
- Paciente con diagnósticos de incontinencia pigmenti
- Paciente con diagnósticos de Síndrome de Romberg o de Parry-Romberg
- Paciente con diagnósticos de Síndrome de Dyke-Davidoff-Masson
- Paciente con diagnósticos de Síndrome de Sturge-Weber
- Paciente con diagnósticos de Hemihipertrofia congénita
- Paciente con diagnósticos de Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber
- Paciente con diagnósticos de Síndrome de Mc Cune-Albright
- Paciente con diagnósticos de anisomelia.

## DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES				
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Cuantitativa, discreta	Calendario	Meses
Talla	Estatura de un sujeto de pie, distancia entre el vertex y el suelo	Cuantitativa continua	Estadímetro	Centímetros
Peso.	Es la medida de la fuerza que ejerce la gravedad sobre la masa de un cuerpo. Normalmente, se considera respecto de la fuerza de gravedad terrestre.	Cuantitativa continua	Báscula	Kg
Índice Masa Corporal	Es una medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo.	Cuantitativa continua	Peso (kg)/Talla(m) <sup>2</sup>	Kg/m <sup>2</sup>
Puntuación Z de la talla	Muestra la cantidad de desviaciones estándar que se aleja un valor del promedio. Esta puntuación se calcula sobre la base del valor promedio de referencia de talla de 75.6 cm y su desviación estándar de 2.46 cm de acuerdo al patrón de referencia de Ramos Galván.	Cuantitativa, continua	Autoanalizador	Puntuación Z
Alteración cromosómica	Error durante la meiosis de los gametos o de las primeras divisiones del huevo y que provoca una anomalía de número o estructura de los cromosomas.	Cualitativa nominal politómica	Cariotipo	-Cromosoma 5 en anillo -Delección intersticial de la porción proximal del brazo largo del cromosoma (8q11-q13) -Disomia uniparental materna del cromosoma 7 -Otras
Tiempo al dx. De Sx. de Silver - Russell	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta el momento en que se estableció el diagnóstico definitivo de Sx. Silver - Russell	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
Tiempo de latencia del tratamiento de ATR	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta el momento en que se estableció el diagnóstico definitivo de ATR y se inicio tratamiento	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
Apego al tratamiento	Porcentaje de dosis total indicada que se administra el paciente a partir de iniciado el tratamiento con IFN- $\gamma$	Cualitativa nominal politómica	No hay	1. < 30% 2. 30 - 60% 3. 40 - 60% 4. 60 - 90% 5. > 90%
Número de infecciones de repetición	Cuantificación de episodios infecciosos.	Cuantitativa discreta	No hay	Número de episodios

<b>Tipo de procesos infecciosos</b>	Determinación del tipo de proceso infeccioso del que haya requerido tratamiento	Cualitativa nominal politómica	Cultivos : Hemocultivo Urocultivo LCR Secreciones	1.- Bacterias 2.- Virus 3.- Hongos 4.- Parasitos 5.- Otros
<b>Desnutrición</b>	Enfermedad multisistémica, que afecta todos los órganos y sistemas del ser humano, producida por una disminución drástica, aguda o crónica, en la disponibilidad de nutrimentos, ya sea por ingestión insuficiente, inadecuada absorción, exceso de pérdidas o la conjunción de dos o más de estos factores.	Cualitativa nominal dicotómica	Clasificación de la OMS : Peso /Talla Talla/Edad Peso ideal/Edad	Ausente/Presente

### VARIABLES DEPENDIENTES

VARIABLE	DEFINICIÓN	CATEGORÍA	ESCALA	VALOR
<b>Talla baja</b>	Talla en decúbito o estatura de pie menor a la esperada para la edad cronológica, utilizando tablas o graficas de crecimiento de la población general.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Estatura acumulada mas de 4 cm por debajo de lo esperado con respecto a la expresión epigenetica de las estructuras de ambas ramas familiares en pacientes mayores de 2 años de edad.	Presente ó ausente
<b>Gasometría</b>	La gasometría consiste en la extracción de una pequeña cantidad de sangre arterial o capilar para el análisis del laboratorio, en busca de equilibrio acido-base.	Cuantitativa continua	Autoanalizador	PCO2: mmHg HCO3 mmHg Cl mmol/L Na mmol/L
<b>Cloro sérico</b>	El cloruro es un electrolito que actúa junto con otros electrolitos, como el potasio, el sodio y el dióxido de carbono (CO2) para ayudar a conservar el equilibrio apropiado de líquidos corporales y mantener el equilibrio ácido-básico del cuerpo.	Cuantitativa continua	Autoanalizador	mmol/L
<b>pH urinario</b>	Es un examen que mide la acidez de la orina.	Cualitativa continua	Autoanalizador	Log - [H <sup>+</sup> ]
<b>Acidosis tubular renal</b>	Síndrome clínico caracterizado por acidosis metabólica hiperclorémica producida por una disfunción tubular para la regulación del equilibrio ácido base con una función glomerular normal o relativamente menos deteriorada que la función tubular.	Cualitativa Nominal Dicotómica		Presente o ausente

**Síndrome de Silver Russell:** El diagnóstico se basa en el reconocimiento del fenotipo y características particulares, como lo son el retardo en el crecimiento intrauterino, retraso en el crecimiento posnatal, velocidad de crecimiento normal, perímetro cefálico normal con cara triangular, grados variables de asimetría corporal, clinodactilia del quinto dedo e inteligencia normal que debe ser confirmado por el departamento de genética medica del INP, sin necesidad de un cariotipo en el que se demuestre alteración cromosómica compatible.

**Diagnóstico de acidosis tubular renal tipo II o proximal:** se hará con la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica por disminución en la reabsorción proximal de bicarbonato, condicionando bicarbonaturia y disminución del bicarbonato sérico, con brecha aniónica normal y anion gap urinario negativo.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Mediante la obtención del registro del expediente clínico proporcionado por el Departamento de archivo clínico del INP, de los pacientes con síndrome de Silver-Russel se identificarán los pacientes con acidosis tubular renal que cumplan los criterios de inclusión; estas pacientes constituirán el grupo caso; mientras que el grupo control estará constituido por pacientes con Síndrome de Silver Russell pareadas por edad sin acidosis tubular renal. En ambos grupos se recolectarán los siguientes datos: nombre, registro, edad actual, edad al diagnóstico de acidosis tubular renal, cariotipo, peso, talla, IMC, puntuación Z de talla, gasometría, electrolitos séricos y urinarios, creatinina, presencia de talla baja, uso de hormona de crecimiento, estos datos se consignarán en una hoja de recolección de datos (ver anexo 1) y serán capturados mediante una hoja electrónica de Excel 2007 y analizados por paquete estadístico SPSS versión 13 y STATA versión 9.

### **CÁLCULO TAMAÑO DE MUESTRA:**

Basado en la incidencia del Síndrome de Silver Russell en la población pediátrica reportada en la literatura el cual es de 1 en 2500 a 100,000 nacidos vivos al año (menor al 2%) se decidió tomar un tamaño de muestra a conveniencia "mínimo" de 30 pacientes o todos los pacientes posibles que se puedan recolectar entre 1998 a 2009, con la finalidad de alcanzar una distribución normal de la población en estudio, debido a la baja tasa de incidencia de dicha patología.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se calcularán medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (Desviación Estándar, máximo – mínimo) para las variables cuantitativas como son edad, talla, peso e índice de masa corporal, Tiempo al momento del Dx. de Sx. de Silver – Russell, Tiempo de Latencia del tratamiento de ATR, apego al tratamiento, número de procesos infecciosos y se analizará la forma de distribución de los datos con la finalidad de observar si tienen un comportamiento cercano a la curva normal y así poder analizar los datos a través de pruebas paramétricas. (T con un nivel de significancia de 0.05)

Se representaran los resultados en gráficas de barras e histogramas según sea el caso.

Para el análisis bivariado se calculará el OR para el desarrollo de talla baja en base a la acidosis tubular tomando en cuenta como variable modificadora de efecto el Sx. de Silver Russell, el tiempo de latencia al tratamiento de la ATR, y su apego al tratamiento; esto a través de una prueba de regresión logística, y se identificará si existen subgrupos de talla diferentes en el que exista interacción entre las variables y de esta manera genere un efecto sinérgico en el efecto de desenlace.

Se identificarán interacciones entre los factores con la finalidad de agruparlos en uno solo, y de ser necesario estratificar los pacientes en base al apego al tratamiento de la ATR, al tiempo de latencia, al número de procesos infecciosos para determinar su asociación y magnitud de la misma con el efecto de los factores modificadores del efecto.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Según la **Declaración de Helsinki** Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio 1964, y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, Octubre 1975, 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, Octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General, Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, Octubre 2000. Nota de clarificación sobre el párrafo 29 añadida por la Asamblea General, Washington 2002, en concordancia con **las buenas prácticas clínicas**, este tipo de estudio **retrospectivo**:

1. Considerando las inconveniencias y los riesgos previsibles en relación al beneficio previsto para las niñas del estudiadas, este estudio se justifica dado que existen las posibilidades razonables que la población estudiada pueda beneficiarse de sus resultados sin estar expuestas a ningún efecto adverso.
2. Según el protocolo previamente aprobado por Consejo Institucional de Revisión para la recolección y procesamiento de datos se seguirán los pasos expuestos en el.
3. Se extraerán los datos del expediente clínico pertinentes para este estudio (hoja de recolección de datos), los cuales solo serán empleados para este estudio.
4. Se comunicará a los Comités de Ética, de Investigación y al Jefe del Servicio cualquier modificación al protocolo original, debidamente fundamentada.
5. Se protegerá la integridad de los datos, resguardando la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y disminuyendo al mínimo cualquier consecuencia sobre su integridad física, mental y de su personalidad.
6. Se reportaran con exactitud los datos y resultados encontrados.

7. Toda información será registrada y almacenada de forma que permita su verificación e interpretación exactas.
8. Se archivará la información registrada del estudio durante un plazo mínimo de 2 años.

## FINANCIAMIENTO

El presente protocolo no requiere financiamiento, y los investigadores declaran que no existen conflictos de intereses.

## RESULTADOS

Se analizaron un total de 28 pacientes con SSR que cumplían los criterios de selección, 15 varones y 13 mujeres, de los cuales 18 presentaban acidosis tubular renal (64.3%), 12 de ellos varones (66.6%) y 6 mujeres 33.4%).

Dentro de las características generales de los pacientes que no presentaban ATR (3 varones y 7 mujeres), encontramos que al momento de la primera valoración, en los varones la media de edad fue de 21 meses, la media de peso fue de 6.53 kgs, media de talla de 70.53 cm, media de IMC de 12.80 y media de puntuación Z de Talla fue de -3.59, mientras que en las mujeres la media de edad fue de 55.28 meses, la media de peso fue de 10.15 kgs, media de talla de 88.04 cm, media de IMC de 12.79 y media de puntuación Z de Talla fue de -2.95. (Cuadro 1).

**Cuadro 1: Características generales de pacientes sin ATR**

No 3 MASCULINO	Edad meses	Peso grs	Talla cm	IMC	Z_talla
Media	21.00	6533.33	70.53	12.80	-3.59
Mediana	13.00	5200.00	64.90	12.61	-3.20
Desviación estándar	20.22	2753.78	15.15	.62	.78
Mínimo	6.00	4700.00	59.00	12.30	-4.50
Máximo	44.00	9700.00	87.70	13.50	-3.09
No 7 FEMENINO	Edad meses	Peso grs	Talla cm	IMC	Z_talla
Media	55.28	10157.14	88.04	12.79	-2.95
Mediana	60.00	10000.00	93.00	12.10	-3.10
Desviación estándar	39.54	4327.37	19.94	1.24	.82
Mínimo	13.00	5500.00	66.40	11.56	-4.10
Máximo	114.00	15700.00	113.10	14.50	-1.50

En los pacientes con diagnóstico de ATR (12 varones y 6 mujeres), encontramos que al momento de la primera valoración, en los varones la media de edad fue de 26 meses, la media de peso fue de 7.95 kgs, media de talla de 74.32 cm, media de IMC de 13.49 y media de puntuación Z de Talla fue de -3.72, mientras que en las mujeres la media de edad fue de 35.83 meses, la media de peso fue de 7.95 kgs, media de talla de 78.18 cm, media de IMC de 12.51 y media de puntuación Z de Talla fue de -3.53. (Cuadro 2).

**Cuadro 2: Características generales de pacientes con ATR**

No 12 MASCULINO	Edad meses	Peso grs	Talla cm	IMC	Z_talla
Media	26.00	7595.83	74.32	13.49	-3.72
Mediana	17.50	7400.00	72.15	13.42	-3.95
Desviación estándar	20.71	2452.63	13.42	1.33	1.01
Mínimo	4.00	3050.00	52.00	11.20	-5.20
Máximo	63.00	11500.00	96.20	15.50	-1.96

No 6 FEMENINO	Edad meses	Peso grs	Talla cm	IMC	Z_talla
Media	35.83	7950.00	78.18	12.51	-3.53
Mediana	26.00	6150.00	73.00	12.43	-3.11
Desviación estándar	33.79	4169.77	17.15	1.42	1.02
Mínimo	10.00	5400.00	64.00	10.90	-5.20
Máximo	103.00	16300.00	112.30	14.40	-2.70

La asociación entre la presentación de ATR en el Síndrome de Silver Russell no es estadísticamente significativa, teniendo una frecuencia del 64.3% de los pacientes con SSR que presentaron ATR. (Cuadro 3).

**Cuadro 3: Asociación de pacientes con SSR y ATR**

p = 0.114	Sexo		Total
	Masculino	Femenino	
Sin ATR	3	7	10 (35.7%)
Con ATR	12	6	18 (64.3%)
Total	15	13	28 (100.0%)

Estadístico de prueba: Test de Fisher's \* p < 0.05

No existe asociación estadísticamente significativa entre ATR y talla baja en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Silver Russell en relación con pacientes con SSR sin ATR. (Cuadro 4).

**Cuadro 4: Asociación de Talla Baja en pacientes con SSR sin/con ATR**

p = 1.00		Talla Baja		Total
		0	1	
ATR	Sin ATR	0	10	10
	Con ATR	1	17	18
Total		1	27	28

Estadístico de prueba: Test de Fisher's \* p < 0.05

Al contrastar la media de la puntuación Z para peso/talla en varones con ATR y sin ATR, vemos que en varones sin ATR se presenta mas negativa (-2.96) en relación con los varones con ATR (-2.38).

Al contrastar la media de la puntuación Z para peso en varones con ATR y sin ATR, vemos que en varones sin ATR se presenta mas negativa (-4.06) en relación con los varones con ATR (-3.73).

Al contrastar la media de la puntuación Z para talla en varones con ATR y sin ATR, vemos que en varones sin ATR se presenta mas negativa (-3.05) en relación con los varones con ATR (-2.16).

Al contrastar la media de la puntuación Z para IMC en varones con ATR y sin ATR, vemos que en varones con ATR se presenta mas negativa (-2.80) en relación con los varones sin ATR (-2.03).

Al contrastar la media de la puntuación Z para talla, en relación a la talla esperada en pacientes con SSR, tomando en cuenta varones con ATR y sin ATR, vemos que en varones con ATR se presenta mas negativa (-0.35) en relación con los varones sin ATR (0).

Al contrastar la media de la diferencia en centímetros de la talla del paciente, para la talla blanco familiar esperada a la edad cronológica de la medición, valorada en varones con ATR y sin ATR, vemos que en varones con ATR se presenta mas negativa (-11.75) en relación con los varones sin ATR (-9.0).

Al contrastar la media de la diferencia en centímetros de la talla del paciente, para la talla blanco familiar esperada ajustada a la edad ósea tomada en la fecha de la medición, valorada en varones con ATR y sin ATR, vemos que en varones con ATR se presenta mas positiva (6.06) en relación con los varones sin ATR (3.33).

Ver Cuadro 5

**Cuadro 5: Mediciones iniciales \* de pacientes masculinos con y sin ATR.**

MASCULINO SIN ATR							
	Z P/T 1	Zpeso 1	Ztalla1	Z IMC1	EC/TBF (cm)	EO/TBF (cm)	ZT SSR
Mínimo	-3.71	-4.94	-4.5	-3.36	-15.5	0	-0.15
Máximo	-2.04	-3.57	-3.09	-2.84	-0.5	9	0.14
Media	-2.96	-4.06	-3.61	-3.05	-9.00	3.33	0.00
Desviación estándar	0.85	0.77	0.77	0.27	7.70	4.93	0.15
MASCULINO CON ATR							
	Z P/T 1	Zpeso 1	Ztalla1	Z IMC1	EC/TBF (cm)	EO/TBF (cm)	ZT SSR
Mínimo	-4.1	-4.63	-5.4	-3.6	-29.5	-6.5	-2.66
Máximo	-0.32	-2.48	-1.96	0.54	1.5	25	1.7
Media	-2.38	-3.73	-3.91	-2.16	-11.75	6.06	-0.35
Desviación estándar	1.20	0.66	1.01	1.37	11.23	10.01	1.26

\*Medición inicial de un periodo aproximado de 1 año, en el que se valora control metabólico.

Al contrastar la media de la puntuación Z para peso/talla en mujeres con ATR y sin ATR, vemos que en mujeres con ATR se presenta mas negativa (-3.17) en relación con las mujeres sin ATR (-2.91).

Al contrastar la media de la puntuación Z para peso en mujeres con ATR y sin ATR, vemos que en mujeres con ATR se presenta mas negativa (-3.76) en relación con las mujeres sin ATR (-3.47).

Al contrastar la media de la puntuación Z para talla en mujeres con ATR y sin ATR, vemos que en mujeres con ATR se presenta mas negativa (-3.84) en relación con las mujeres sin ATR (-3.51).

Al contrastar la media de la puntuación Z para IMC en mujeres con ATR y sin ATR, vemos que es muy similar, en mujeres sin ATR se presenta mas negativa (-2.16) en relación con las mujeres con ATR (-2.15).

Al contrastar la media de la puntuación Z para talla en relación a la talla esperada en pacientes con SSR, tomando en cuenta mujeres con ATR y sin ATR, vemos que en mujeres con ATR se presenta negativa (-0.41) en relación con las mujeres sin ATR (0.32) que se presenta positiva.

Al contrastar la media de la diferencia en centímetros de la talla del paciente, para la talla blanco familiar esperada a la edad cronológica de la medición, valorada en mujeres con ATR y sin ATR, vemos que en varones con ATR se presenta mas negativa (-20) en relación con las mujeres sin ATR (-10.5).

Al contrastar la media de la diferencia en centímetros de la talla del paciente, para la talla blanco familiar esperada ajustada a la edad ósea tomada en la fecha de la medición, valorada en mujeres con ATR y sin ATR, vemos que en mujeres con ATR se presenta mas negativa (-9.13) en relación con las mujeres sin ATR (-8.75).

Ver Cuadro 6

**Cuadro 6: Mediciones iniciales \* de pacientes femeninos con y sin ATR.**

FEMENINO SIN ATR							
	Z P/T 1	Zpeso 1	Ztalla1	Z IMC1	EC/TBF (cm)	EO/TBF (cm)	ZT SSR
Mínimo	-3.57	-5.01	-4.52	-3.32	-13	-14.5	-0.48
Máximo	-1.7	-2.4	-2.89	-0.52	-6.5	-5.5	1.36
Media	-2.91	-3.47	-3.51	-2.16	-10.50	-8.75	0.32
Desviación estándar	0.80	0.83	0.60	0.99	2.97	4.13	0.58
FEMENINO CON ATR							
	Z P/T 1	Zpeso 1	Ztalla1	Z IMC1	EC/TBF (cm)	EO/TBF (cm)	ZT SSR
Mínimo	-4.75	-5.67	-5.25	-4.32	-31.5	-26.5	-1.58
Máximo	-1.74	-2.19	-2.81	0.38	-5	13	0.7
Media	-3.17	-3.76	-3.84	-2.15	-20.00	-9.13	-0.41
Desviación estándar	1.62	1.38	1.04	1.82	13.12	17.20	0.90

\*Medición inicial de un periodo aproximado de 1 año, en el que se valora control metabólico.

Al contrastar la media de la puntuación Z para peso/talla en varones con ATR, con y sin control metabólico, vemos que en varones sin control metabólico se presenta mas negativa (-2.77) en relación con los varones con control metabólico (-2.58).

Al contrastar la media de la puntuación Z para peso en varones con ATR, con y sin control metabólico, vemos que en varones sin control metabólico se presenta mas negativa (-3.56) en relación con los varones con control metabólico (-3.10).

Al contrastar la media de la puntuación Z para talla en varones con ATR, con y sin control metabólico, vemos que en varones sin control metabólico se presenta mas negativa (-4.0) en relación con los varones con control metabólico (-3.42).

Al contrastar la media de la puntuación Z para IMC en varones con ATR, con y sin control metabólico, vemos que es muy similar, en varones sin control metabólico se presenta mas negativa (-2.47) en relación con los varones con control metabólico (-2.43).

Ver cuadro 7

**Cuadro 7: Mediciones finales \* de pacientes masculinos con ATR con/sin control metabólico.**

MASCULINO CON ATR SIN CONTROL METABÓLICO				
No 3	Z PESO 2	Z TALLA 2	Z IMC 2	Z P/T2
Mínimo	-4.1	-5.86	-3.04	-3.25
Máximo	-3.22	-3.02	-1.52	-1.91
Media	-3.56	-4.00	-2.47	-2.77
Desviación estándar	0.47	1.61	0.83	0.75
MASCULINO CON ATR CON CONTROL METABÓLICO				
No 8	Z PESO 2	Z TALLA 2	Z IMC 2	Z P/T2
Mínimo	-4.62	-4.9	-3.84	-4.2
Máximo	0.96	-0.87	-1.57	-1.22
Media	-3.10	-3.42	-2.43	-2.58
Desviación estándar	1.78	1.50	0.75	1.00

**\*Medición final de un periodo aproximado de 1 año, en el que se valora control metabólico.**

Al contrastar la media de la puntuación Z para peso/talla en mujeres con ATR, con y sin control metabólico, vemos que en mujeres sin control metabólico se presenta mas negativa (-3.93) en relación con las mujeres con control metabólico (-1.27).

Al contrastar la media de la puntuación Z para peso en mujeres con ATR, con y sin control metabólico, vemos que en mujeres sin control metabólico se presenta mas negativa (-4.87) en relación con las mujeres con control metabólico (-2.52).

Al contrastar la media de la puntuación Z para talla en mujeres con ATR, con y sin control metabólico, vemos que en mujeres sin control metabólico se presenta mas negativa (-4.26) en relación con las mujeres con control metabólico (-3.72).

Al contrastar la media de la puntuación Z para IMC en mujeres con ATR, con y sin control metabólico, vemos que en mujeres sin control metabólico se presenta mas negativa (-3.54) en relación con las mujeres con control metabólico (-0.89).

Ver cuadro 8

**Cuadro 8: Mediciones finales \* de pacientes femeninos con ATR con/sin control metabólico.**

FEMENINO CON ATR SIN CONTROL METABÓLICO				
No 3	Z PESO 2	Z TALLA 2	Z IMC 2	Z P/T2
Mínimo	-5.66	-5.29	-4.9	-5.05
Máximo	-3.65	-2.87	-1.94	-2.55
Media	-4.87	-4.26	-3.54	-3.93
Desviación estándar	1.07	1.25	1.49	1.27

FEMENINO CON ATR CON CONTROL METABÓLICO				
No 3	Z PESO 2	Z TALLA 2	Z IMC 2	Z P/T2
Mínimo	-2.6	-5.1	-1.7	-1.27
Máximo	-2.46	-2.9	-0.18	-1.27
Media	-2.52	-3.72	-0.89	-1.27
Desviación estándar	0.07	1.20	0.76	.

\*Medición final de un periodo aproximado de 1 año, en el que se valora control metabólico.

Riesgo para presentar Talla Baja:

Variable	OR	P
ATR	1	1.0

No hay asociación estadística significativa entre ATR y presentar Talla baja en el Sx Silver Russell

Se realiza una asociación entre la diferencia de la puntuación z de peso/talla, puntuación z de peso, puntuación z de talla y puntuación z de IMC inicial y final, de los pacientes masculinos con y sin ATR con los pacientes femeninos con y sin ATR, en la cual no se encuentra significancia estadística, no fue posible realizar este mismo análisis tomando en cuenta el control metabólico de los pacientes debido a que el tamaño de la muestra no lo permite.

**Cuadro 9: Asociación entre variables de z P/T, z peso, z talla, z IMC, iniciales y finales\*.**

	Asociación	Asociación	p	95% IC	
zPT12	Masculino SIN ATR	Masculino CON ATR	1.00	-1.37	1.24
		Femenino SIN ATR	0.99	-1.39	1.68
		Femenino CON ATR	1.00	-1.48	1.59
	Masculino CON ATR	Masculino SIN ATR	1.00	-1.24	1.37
		Femenino SIN ATR	0.96	-0.97	1.38
		Femenino CON ATR	0.99	-1.05	1.30
	Femenino SIN ATR	Masculino SIN ATR	0.99	-1.68	1.39
		Masculino CON ATR	0.96	-1.38	0.97
		Femenino CON ATR	1.00	-1.51	1.34
	Femenino CON ATR	Masculino SIN ATR	1.00	-1.59	1.48

		Masculino CON ATR	0.99	-1.30	1.05
		Femenino SIN ATR	1.00	-1.34	1.51
zPeso12	Masculino SIN ATR	Masculino CON ATR	0.97	-1.15	1.62
		Femenino SIN ATR	1.00	-1.39	1.62
		Femenino CON ATR	1.00	-1.62	1.39
	Masculino CON ATR	Masculino SIN ATR	0.97	-1.62	1.15
		Femenino SIN ATR	0.99	-1.20	0.96
		Femenino CON ATR	0.80	-1.43	0.73
	Femenino SIN ATR	Masculino SIN ATR	1.00	-1.62	1.39
		Masculino CON ATR	0.99	-0.96	1.20
		Femenino CON ATR	0.95	-1.46	1.00
	Femenino CON ATR	Masculino SIN ATR	1.00	-1.39	1.62
		Masculino CON ATR	0.80	-0.73	1.43
		Femenino SIN ATR	0.95	-1.00	1.46
zTalla12	Masculino SIN ATR	Masculino CON ATR	1.00	-1.07	1.13
		Femenino SIN ATR	0.99	-1.31	1.08
		Femenino CON ATR	0.77	-1.61	0.78
	Masculino CON ATR	Masculino SIN ATR	1.00	-1.13	1.07
		Femenino SIN ATR	0.97	-1.00	0.71
		Femenino CON ATR	0.50	-1.30	0.42
	Femenino SIN ATR	Masculino SIN ATR	0.99	-1.08	1.31
		Masculino CON ATR	0.97	-0.71	1.00
		Femenino CON ATR	0.83	-1.27	0.68
	Femenino CON ATR	Masculino SIN ATR	0.77	-0.78	1.61
		Masculino CON ATR	0.50	-0.42	1.30
		Femenino SIN ATR	0.83	-0.68	1.27
zIMC12	Masculino SIN ATR	Masculino CON ATR	0.45	-2.22	0.66
		Femenino SIN ATR	0.72	-2.15	0.97
		Femenino CON ATR	0.85	-2.01	1.11
	Masculino CON ATR	Masculino SIN ATR	0.45	-0.66	2.22
		Femenino SIN ATR	0.96	-0.93	1.31
		Femenino CON ATR	0.85	-0.79	1.45
	Femenino SIN ATR	Masculino SIN ATR	0.72	-0.97	2.15
		Masculino CON ATR	0.96	-1.31	0.93
		Femenino CON ATR	0.99	-1.14	1.41
	Femenino CON ATR	Masculino SIN ATR	0.85	-1.11	2.01
		Masculino CON ATR	0.85	-1.45	0.79
		Femenino SIN ATR	0.99	-1.41	1.14

\*Relación de medición inicial y final de un periodo aproximado de 1 año, en el que se valora control metabólico.

## DISCUSIÓN

Los pacientes incluidos en este estudio fueron diagnosticados con Síndrome de Silver Russell por el Servicio de Genética de este hospital, en base a las características clínicas ya descritas y la presencia de talla baja pre y posnatal, el diagnóstico de acidosis tubular renal fue corroborado por el Servicio de Nefrología por la presencia de acidosis metabólica anion gap normal hiperclorémica producida por una disfunción tubular para la regulación del equilibrio ácido base con una filtración glomerular normal, en la literatura esta asociación es poco descrita, se puede mencionar el artículo de Acidosis Tubular Renal en el Síndrome de Silver Russell (19) realizado con pacientes de este hospital en un periodo de 5 años (1989-1994), en donde no se encontró una asociación estadística significativa, sin embargo del total de los pacientes estudiados el 42.4% se asociaron con ATR, se debe tomar en cuenta que el síndrome de Silver Russell es una condición genética rara y el hecho de encontrar una asociación mayor al 50% con otra patología como se puede corroborar en nuestro estudio (64.5%), es significativo, sin embargo el tamaño de la muestra no permite una asociación estadística que lo demuestre.

En cuanto a la asociación entre la presentación de ATR y TB en pacientes con diagnóstico de SSR, todos los pacientes con ATR presentaban TB al momento del diagnóstico, no habiendo diferencia significativa en relación a los pacientes sin ATR ( $p=1.0$ ), de los cuales el 90% presentaban talla baja al momento de su primera valoración. En relación al SSR esta descrito que todos los pacientes son pequeños para la edad gestacional y mantienen un crecimiento posnatal deficiente en el primer año, sin embargo, 30% de los casos presentan recuperación del crecimiento y logran estaturas finales en rango poblacional normal, el 57% permanece con una estatura inferior a la centila 3, y en 13% restante la velocidad de crecimiento es anormal por lo que la estatura se aleja progresivamente de la centila 3. (2), no hay reportes en la literatura de la asociación entre la presentación de talla baja y ATR en estos pacientes.

Dentro de las características generales de los pacientes que no presentaban ATR encontramos que al momento de la primera valoración, la edad media de los varones fue 21 meses, mientras que de las mujeres fue de 55.28 meses, esto nos habla de un diagnóstico más temprano en el caso de los varones, la media de la puntuación z para la talla se encontró más negativa en el caso de los varones, representando una talla más afectada. En los pacientes con diagnóstico de ATR, la edad media también representó un diagnóstico más temprano en el caso de varones (26 meses) en relación con las mujeres (35.83), ambos con una puntuación z afectada de manera similar.

De manera adicional a los objetivos de este estudio se observaron las características (puntuación z de peso/talla, puntuación z de peso, puntuación z de talla, puntuación z de IMC) de los pacientes con y sin diagnóstico de ATR valorados en un periodo aproximado de un año tomado en cuenta si se encontraban o no con un control metabólico adecuado, de esto podemos observar que en el control inicial, los varones sin ATR se encuentran más afectados en relación a los varones con ATR, mientras que en la valoración final observamos que el grupo más afectado es aquel con ATR que no tiene un control metabólico adecuado. En el caso de los pacientes femeninos encontramos que en el control inicial el grupo más afectado es aquel con

diagnostico de ATR, de estos pacientes los mas afectados en la valoración final son aquellos que no tienen un control metabólico adecuado.

Tomando en cuenta las gráficas ya establecidas en cuanto a la talla esperada de pacientes con SSR en relación a niños sanos, podemos observar que ambos grupos, femeninos y masculinos sin y con ATR la media de la z para la talla se encuentra dentro de parámetros normales, solo destaca que en los pacientes con ATR es mas negativa.

Se realiza una asociación entre la diferencia de la puntuación z de peso/talla, puntuación z de peso, puntuación z de talla y puntuación z de IMC inicial y final, de los pacientes masculinos con y sin ATR con los pacientes femeninos con y sin ATR, en la cual no se encuentra significancia estadística, no fue posible realizar este mismo análisis tomando en cuenta el control metabólico de los pacientes debido a que el tamaño de la muestra no lo permite.

## CONCLUSIONES

Podemos concluir con este estudio, que es imperativo el buscar la asociación de Acidosis Tubular Renal en los pacientes con Síndrome de Silver Russell, y las características de edad, peso, talla e IMC asociados a estos, que si bien no es posible documentar las diferentes asociaciones de manera estadística, esto creemos se debe al reducido número de pacientes de esta muestra.

Es importante mencionar algunos puntos que llaman la atención:

La edad media de los varones sin ATR al momento de su primera valoración es menor a las mujeres, al igual que la puntuación z para la talla, representando una talla más afectada. En el caso de los pacientes con ATR, también se observó un diagnóstico más temprano, con una afectación de la talla similar en ambos casos.

Durante su seguimiento, se realizó una valoración de un año, en la cual los varones sin ATR se encuentran más afectados de manera inicial en relación a los varones con ATR, en el caso de los pacientes femeninos el grupo inicial más afectado es aquel con diagnóstico de ATR, en la valoración final de ambos sexos el grupo más afectado es aquel con ATR que no tiene un control metabólico adecuado.

En ambos sexos, con y sin diagnóstico de ATR la media de la z para la talla en relación a la talla esperada en pacientes con diagnóstico de SSR, se encuentra dentro de parámetros normales, solo destaca más negativa en los pacientes con ATR.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Saal, H; "Russell-Silver Syndrome"; Management of Genetic Syndromes, second edition, 2005; 41: 489-496.
2. Calzada, R; "Síndrome de Silver-Russell"; Identificación y manejo del niño con talla baja, 2007; 34: 387-397.
3. Abu-Amero, S; Monk D; Frost J; et al; "The genetic aetiology of Silver-Russell syndrome". J Med Genet 2008; 45: 193-199
4. Lai K, Skuse D, Stanhope R, et al; "Cognitive abilities associated with the Silver-Russell syndrome" Archives of Disease in Childhood 1994; 71: 490-496.
5. Silver HK, Kiyasu W, George J, Deamer WC. "Syndrome of congenital hemihypertrophy, shortness of stature, and elevated urinary gonadotropins." Pediatrics 1853; 12: 368-75.
6. Russell A." A syndrome of intra-uterine dwarfism recognizable at birth with cranio-facial dysostosis, disproportionately short arms and other anomalies." Proc R Soc Med 1954; 47: 1040-4.
7. Bliet J, Terhal P, Van den Bogaard M, et al; "Hypomethylation of the *H19* Gene Causes Not Only Silver-Russell Syndrome (SRS) but Also Isolated Asymmetry or an SRS-Like phenotype." Am. J. Hum. Genet. 2006;78:604–614.
8. Plotts C and Livermore C; "Russell-Silver Syndrome and Nonverbal Learning Disability: A Case Study" Applied Neuropsychology; 2007, Vol. 14, No. 2, 124–134.
9. Wimmer K, Decker M, Mayatepec E, et al; " Silver-Russell Syndrome-like Features in a Patient Carrying a Novel NF1 Mutation." Pediatric Research 2005, Vol. 58, No. 6. 1265-1268.
10. Bruce S, Hannula-Jouppi K, Peltonen J, et al; "Clinically distinct epigenetic subgroups in Silver-Russell Syndrome: The degree of H19 Hipomethylation associates with phenotype severity and genital and skeletal anomalies"; J Clin Endocrinol Metab, february 2009, 94 (2): 579-587.
11. Yamazawa K, Kagami M, Nagai T; et al; "Molecular and clinical findings and their correlations in Silver-Russell syndrome: implications for a positive role of IGF2 in growth determination and differential imprinting regulation of the IGF2-H19 domain in bodies and placentas"; J Mol Med 2008; 86:1171-1181.
12. Gicquel C, Rossignol S, Cabrol S, et al; "Epimutation of the telomeric imprinting center region on chromosome 11p15 in Silver-Russell syndrome." Nat Genet 2005; 37:1003–1007
13. Binder G, Seidel AK, Martin DD, et al; "The endocrine phenotype in Silver-Russell syndrome is defined by the underlying epigenetic alteration." J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:1402–1407
14. [Zanchetta S](#), [Praderio R](#), [Marcer G](#), [Bagnani A](#).; "Silver-Russell syndrome. Presentation of a case with autosomal dominant heredity"; Pediatr Med Chir. 1990 May-Jun;12(3):277-9.
15. [Rao VB](#), [Lily K](#), [Seema K](#), [Ghosh K](#), [Dipika M](#).; "Paternal reciprocal translocation t(11;16)(p13;q24.3) in a Silver-Russel syndrome patient."; Ann Genet. 2003 Oct-Dec;46(4):475-8.
16. [Midro AT](#), [Rogowska M](#), [Hubert E](#), et al; "Floating-Harbor syndrome in a girl with somatic asymmetry"; Pediatr Pol. 1995 Sep;70(9):775-8.

17. [Mazzanti L](#), [Tamburrino F](#), [Bergamaschi R](#), et al; "Developmental syndromes: growth hormone deficiency and treatment." ; *Endocr Dev.* 2009;14:114-34.
18. [Subklew D](#), [Höck S](#).; "Tooth and jaw development in the Silver-Russel syndrome"; *Fortschr Kieferorthop.* 1990 Dec;51(6):378-83.
19. Alvarenga R, González del Angel A, del Castillo V, et al; "Renal tubular acidosis in the Silver-Russell syndrome."; Department of Genetics, Instituto Nacional de Pediatría, México, D.F., México.
20. Davies P, Valley R, Preece M; " Adolescent growth and pubertal progression in the Silver-Russell syndrome. " *Archives of Disease in Childhood*, 1988, 63, 130-135
21. [Marks LJ](#), [Bergeson PS](#); "The Silver-Russel syndrome: a case with sexual ambiguity, and a review of literature."; *Am J Dis Child.* 1977 Apr;131(4):447-51.
22. [Sobkowiak E](#), [Zielińska I](#), [Mierzwa G](#), et al; "Somatic development of children who recovered from secondary malabsorption syndrome."; *Pol Merkur Lekarski.* 2000 Jun;8(48):409-10.
23. Garcia S; "Acidosis Tubular Renal"; *Revista Acta Pediátrica de México.*
24. Adedoyin O, Gottlieb B., Frank R.; "Evaluation of Failure to Thrive: Diagnostic Yield of Testing for Renal Tubular Acidosis"; *Pediatrics.* 2003. Vol. 112 No. 6
25. Katzir Z., Dinour D., Reznik-Wolf H.; "Familial pure proximal renal tubular acidosis –a clinical and genetic study."; *Nephrol Dial Transplant*; 2008; 23:1211-1215.
26. Hsu S-Y, Tsai I-J, Tsau Y-K; "Comparison of growth in primary Fanconi syndrome and proximal renal tubular acidosis"; *Pediatric Nephrology.* 2005. 20:460-464.
27. Laing CM, Toye AM, Capasso G, Unwin Rj; "Renal tubular acidosis: developments in our understanding of the molecular basis"; *Int J Biochem Cell Biol.* 2005. Jun; 37(6):1151-61
28. Hirschman G, Rao D, Oyemade O; "Renal Tubular Acidosis: Practical Guides to Diagnosis and treatment". *Clinical Pediatrics* 1976.

## ANEXO 1

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE ACIDOSIS TUBULAR RENAL Y TALLA BAJA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SILVER-RUSSELL MENORES DE 18 AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

NOMBRE: \_\_\_\_\_ REGISTRO: \_\_\_\_\_

FECHA DE NACIMIENTO: \_\_\_\_\_

ACIDOSIS TUBULAR RENAL si \_\_\_\_ no \_\_\_\_

FECHA DE DX \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Inicio de tratamiento (Fecha) \_\_\_\_\_

No. Dosis por semana : \_\_\_\_\_

Gasometría: pH \_\_\_\_ pCO<sub>2</sub> \_\_\_\_ HCO<sub>3</sub> \_\_\_\_ Na \_\_\_\_ Cl \_\_\_\_ Venosa \_\_\_\_ Arterial \_\_\_\_

CO<sub>2T</sub> \_\_\_\_, Na \_\_\_\_, K \_\_\_\_ y Cl \_\_\_\_ séricos.

Anion gap o brecha aniónica sérica \_\_\_\_ . Elevada \_\_\_\_ Normal \_\_\_\_ Disminuida \_\_\_\_

Anion gap o brecha aniónica urinaria Negativa \_\_\_\_ Positiva \_\_\_\_

Examen general de orina. pH \_\_\_\_ Densidad urinaria \_\_\_\_

Creatinina \_\_\_\_, urea \_\_\_\_, ácido úrico \_\_\_\_.

Depuración de creatinina. \_\_\_\_

Determinaciones urinarias de HCO<sub>3</sub>, \_\_\_\_, Na \_\_\_\_, K \_\_\_\_, Cl \_\_\_\_, Ca \_\_\_\_, creatinina \_\_\_\_.

SÍNDROME DE SILVER RUSSELL

FECHA DE DX \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

CARIOTIPO SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

Resultado \_\_\_\_\_

#### Valoración

PESO: \_\_\_\_Kg Centila \_\_\_\_

TALLA \_\_\_\_Cm Centila \_\_\_\_

IMC \_\_\_\_Kg/m<sup>2</sup> Centila \_\_\_\_

Puntuación Z de talla \_\_\_\_

#### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Talla baja SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

Desnutrición SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

Procesos infecciosos : \_\_\_\_\_ al año

Tipo de Agente : Bacterias \_\_\_\_ Virus \_\_\_\_ Hongos \_\_\_\_ Parásitos \_\_\_\_ Otros \_\_\_\_