

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"

**ACIDOSIS TUBULAR RENAL EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
FEDERICO GOMEZ: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS,
MANIFESTACIONES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO Y RESPUESTA AL
TRATAMIENTO**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
PEDIATRA

PRESENTA

Dr. Enrique Omar Guadarrama Díaz

ASESOR:

Dra. Mara Medeiros Domingo

CO - ASESOR:

Dra. Yolanda Fuentes Velasco

MÉXICO , D.F.

Febrero 2011



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.

DRA. MARA MEDEIROS DOMINGO
Asesor de Tesis
Departamento de Nefrología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

DRA. YOLANDA FUENTES VELASCO
Co - asesor de Tesis
Departamento de Nefrología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

AGRADECIMEINTOS

Con todo mi cariño, admiración y respeto para mis padres y amigos....
Al apoyo, enseñanza e inspiración profesional brindado por la Dra. Mara
Medeiros durante la realización de esta tesis.

ÍNDICE

1. Resumen.....	4
2. Marco Teórico.....	5
3. Planteamiento del problema.....	21
4. Justificación.....	22
5. Objetivos.....	23
6. Metodología.....	24
• Diseño del estudio.....	24
• Población blanco.....	24
• Criterios de selección de pacientes.....	24
• Recolección de datos.....	24
• Definición operativa de variables.....	26
• Instrumentos para recolección de datos.....	28
• Análisis estadístico.....	28
7. Resultados.....	29
8. Conclusiones.....	36
9. Discusión.....	37
10. Referencias bibliográficas.....	39
11. Anexos.....	41

RESUMEN

La acidosis tubular renal (ATR) es un síndrome clínico caracterizado por el desarrollo de acidosis metabólica con brecha aniónica sérica normal e hipercloremia, debido a una alteración en los túbulos renales que impide la reabsorción del bicarbonato filtrado y/o la excreción de hidrogeniones. Existen 4 grupos de ATR, siendo las formas pediátricas más comunes los tipos 1 y 2.

Se llevó a cabo la descripción y análisis de 20 pacientes con el diagnóstico de ATR en el Hospital Infantil de México, en un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo en un periodo de 12 meses. Encontrando edad promedio menor a dos años sin diferencia en cuanto a la distribución de género. La talla o peso bajos expresados como score Z o bien retraso pondoestatural fueron los principales motivos de referencia. Se confirmó el diagnóstico con los criterios necesarios, encontrando en todos los casos niveles menores a lo normal de CO₂ total sérico como reflejo de acidosis. La solución de citratos ya sea con suplemento de potasio o sin él fue el principal tratamiento alcalinizante usado, con promedio de dosis de administración de 2.46 mEq/Kg/día, con lo cual se presentó corrección de la acidosis y ganancia de peso significativa posterior al transcurso promedio de cuatro meses de seguimiento en 8 pacientes; no se encontró diferencia significativa entre el incremento de talla posterior al inicio de tratamiento probablemente por el corto tiempo de seguimiento. Es necesario dado a que no se logró la clasificación en ningún paciente de la ATR, establecer protocolos de abordaje diagnóstico y seguimiento en pacientes con sospecha clínica, así como contar con los recursos suficientes para su caracterización.

MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN

La ATR es un síndrome clínico caracterizado por el desarrollo de acidosis metabólica, debido a una alteración en los túbulos renales que impide la reabsorción del bicarbonato filtrado y la excreción de hidrogeniones en forma de amonio en la orina, con función glomerular normal o relativamente menos deteriorada que la función tubular^{2,5,7}. Esta puede ocurrir esporádicamente o como un desorden hereditario, ya sea de forma autosómica dominante o recesiva, o bien ser parte de un trastorno tubular generalizado. En la ATR, las alteraciones funcionales de los túbulos llevan a acidosis metabólica a pesar de la producción normal de ácidos endógenos del metabolismo y la administración de los mismos por la dieta⁽⁵⁾. Todas las formas de ATR se caracterizan por una brecha aniónica sérica normal, hipercloremia y acidosis metabólica. Se excluyen, de acuerdo a esta definición las acidosis metabólicas secundarias a insuficiencia renal aguda o crónica, aunque algunas causas de ATR, con el tiempo pueden evolucionar a insuficiencia renal aguda.

REGULACIÓN RENAL PARA EL EQUILIBRIO ACIDO BASE

REABSORCIÓN DE BICARBONATO

La dieta típica genera aproximadamente 1mEq/Kg/día de hidrogeniones (H^+) en un adulto y de 1-3mEq/Kg/día en niños⁵. Los niños pequeños y escolares generan mayor cantidad de ácido que un adulto en parte por el consumo de buffers o neutralizantes, hidroxilo y fosfato, en el proceso natural de formación del hueso para generar hidroxiapatita. La mayoría de los ácidos generados son entonces neutralizados por el bicarbonato (HCO^{3-}) para la formación de ácido carbónico (H_2CO_3) que es eliminado, previo a su conversión, en agua (H_2O) y dióxido de carbono (CO_2) por los pulmones⁵. Por otro lado, a nivel renal para el mantenimiento de este balance, se lleva a cabo la reabsorción del HCO^{3-} filtrado, eliminación del exceso de HCO^{3-} durante alcalosis metabólica, eliminación de ácidos no volátiles con regeneración del bicarbonato consumido y la eliminación de los aniones o cationes orgánicos no metabolizables que se acumulan después de la sobrecarga de ácidos o bases fijos².

Del HCO_3^- filtrado, aproximadamente 4500mEq/día, todo es reabsorbido y no se excreta en la orina, de tal manera que del 80 al 90% se reabsorbe en el túbulo contorneado proximal y del 10 al 15% en la porción ascendente gruesa del asa de Henle. El resto, en una pequeña proporción por el túbulo colector. La reabsorción tubular de HCO_3^- se acompaña de la excreción de H^+ a la luz tubular, a cambio de sodio (Na^+), a través del intercambiador sodio / hidrogeniones (NHE3) (Fig. 1) y en menor proporción por la bomba H^+ ATPasa; el H^+ se une al HCO_3^- y forma ácido carbónico (H_2CO_3) que se transforma por la anhidrasa carbónica luminal (tipo IV) en agua (H_2O) y bióxido de carbono (CO_2), se difunde al interior de la célula donde es hidratado por la anhidrasa carbónica citosólica (tipo II) para formar H_2CO_3 que se disocia en ión H^+ y un ión HCO_3^- ; de tal manera que el H^+ es secretado y el HCO_3^- sale de la célula por medio de un cotransporte con sodio (NBC-1), canal que es codificado en el gen SLC4A4 o por cotransportadores $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ y $\text{K}^+/\text{HCO}_3^-$ o bien un intercambiador $\text{Cl}^- \times \text{HCO}_3^-$

ELIMINACIÓN DE ÁCIDOS NO VOLÁTILES Y ACIDIFICACION URINARIA

En el metabolismo diario se producen dos tipos diferentes de ácidos, los volátiles eliminados por los pulmones con CO_2 y los fijos o no volátiles, neutralizados por los sistemas de buffer con el consumo subsecuente de HCO_3^- , los cuales posteriormente se eliminan por secreción tubular, siendo el principal sitio de secreción donde se encuentran las células alfa intercaladas en el túbulo colector (Figura 2). En el interior de la célula se producen H^+ y HCO_3^- al igual que en la célula proximal, de tal manera que el H^+ es secretado por la H^+ ATPasa y $\text{H}^+\text{K}^+\text{ATPasa}$; ya en la luz tubular los hidrogeniones son neutralizados por el amoníaco (NH_3) para formar el ión amonio (NH_4^+) y por otros buffer urinarios; siendo el más importante el fosfato dibásico (HPO_4^{2-}) para formar fosfato monovalente (H_2PO_4^-), otros buffer urinarios con menor participación, son la creatinina y los uratos; de esta manera el H^+ excretado por los buffers urinarios recibe el nombre de acidez de titulación. El amonio es producido en la célula tubular proximal a partir de la glutamina; formando en el proceso HCO_3^- y amonio; el cual es secretado en el túbulo proximal y reabsorbido en la porción ascendente gruesa del asa de Henle; se difunde

posteriormente al intersticio medular por el sistema multiplicador contracorriente y finalmente secretado por el túbulo colector.

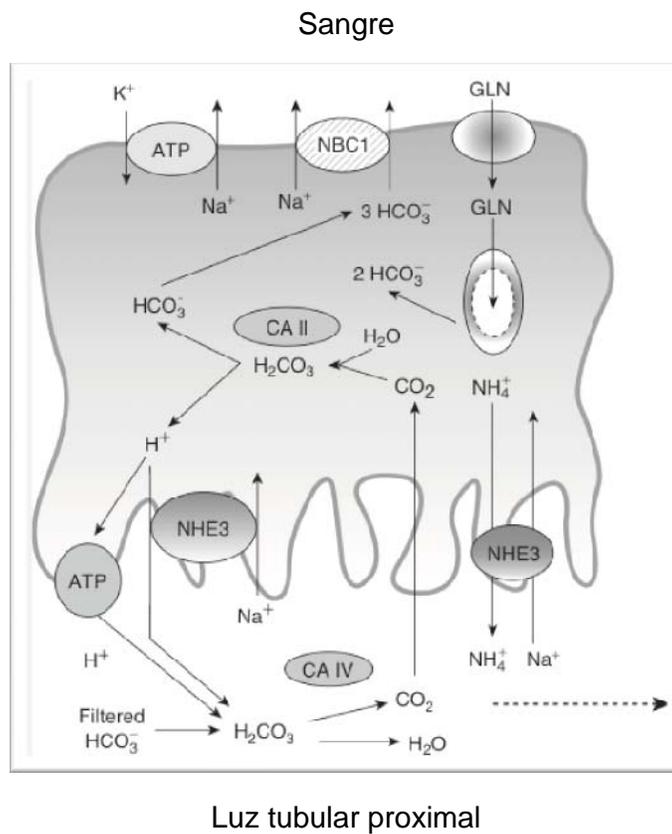


Figura 1. Transporte ácido base en el túbulo proximal. Los hidrogeniones que se generan al interior de la célula salen a la luz, donde posteriormente se combina con el bicarbonato filtrado y forma CO₂ que difunde nuevamente a la célula. Posteriormente el HCO₃⁻ entra al torrente sanguíneo a través del cotrasportador NBC1. La glutamina (GLN) entra a la célula por un transportador específico donde se metaboliza en 2 moléculas de HCO₃⁻ y 2 de NH₄⁺.

Obtenido de Kher KK. Clinical Pediatric Nephrology 2007 Segunda edición.

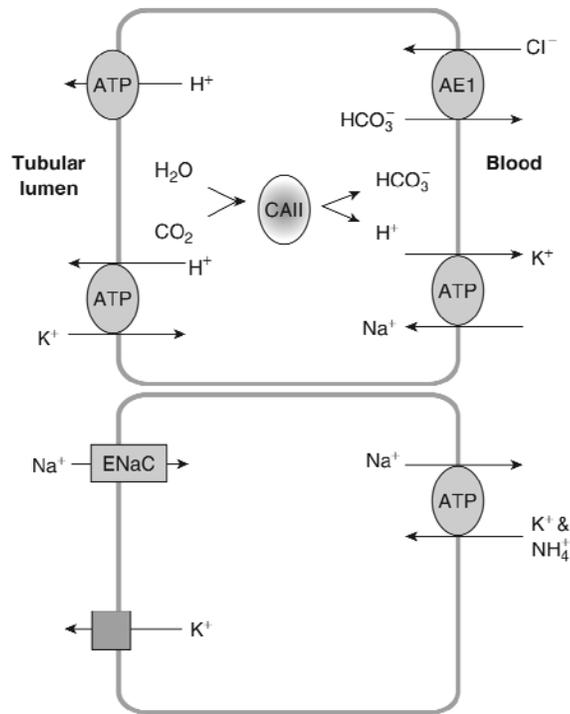


Figura 2. Secreción ácido – base en la neurona distal. Los hidrogeniones se generan del CO₂, a través de la anhidrasa carbónica II (CA II) en las células α – intercaladas y egresan de la célula mediante la H⁺-ATPasa o el intercambiador H⁺/K⁺. EL HCO₃³⁻ sale de la célula mediante AE1, intercambiador Cl⁻/HCO₃⁻. El NH₄⁺entr a la célula desde el intersticio mediante competencia con K⁺ en la Na⁺/K⁺ - ATPasa. El Na⁺ entra a la célula por el canal de sodio (ENaC) generando un gradiente luz – célula negativo.

Obtenido de Kher KK. Clinical Pediatric Nephrology 2007 Segunda edición.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Los defectos en la reabsorción proximal de HCO₃³⁻ o la secreción distal de ácido da lugar a los respectivos síndrome clínicos de ATR proximal o distal⁷. Estas alteraciones pueden ser primarias, originadas por defectos genéticos en mecanismos de transporte tubular, o secundarias a enfermedades sistémicas o reacciones adversas de fármacos. Las formas familiares se pueden presentar con diversos patrones hereditarios, así la ATR distal puede ser transmitida tanto de manera autosómica dominante como autosómica recesiva, mientras que la forma aislada de ATR proximal usualmente ocurre como una enfermedad autosómica recesiva.

ATR DISTAL O TIPO 1

En la ATR distal existe una alteración en la excreción de iones NH_4^+ y acidez titulable en cantidades adecuadas para mantener un equilibrio, ante una producción normal de ácido; el pH urinario es mayor de 6 aún en acidosis. Existe una forma clásica, caracterizada por presentarse con hipokalemia y otra con hiperkalemia. La primera se asocia a un defecto secretor en la ATPasa de H^+ , H^+/K^+ ATPasa e intercambiadores de $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, atribuyendo la hipokalemia a pérdidas de potasio en la luz tubular; de manera concomitante existen hipercalciuria e hipocitraturia, con producción urinaria de citratos menor a $100\text{mg/d}^{2,5,8}$, con riesgo incrementado de nefrolitiasis y nefrocalcinosis, debido a que los H^+ son neutralizados en el hueso produciendo descalcificación ósea, además de que la presencia urinaria de citratos se relaciona con neutralización de calcio libre que impide la formación de cristales a nivel tubular⁷. La forma asociada con hiperkalemia es debida a defectos de voltaje principalmente (causado por un potencial intratubular muy negativo a nivel del túbulo colector), resultando en menor secreción de H^+ y K^+ ej. amiloride, que inhibe el transporte de Na^+ en el túbulo colector y defectos estructurales que inhiben la absorción de Na^+ como anemia de células falciformes o más comúnmente a la deficiencia o resistencia a la aldosterona (ATR tipo 4).

La etiología de la ATR distal se puede dividir en desordenes genéticos y adquiridos. Dentro de las causas genéticas se incluyen las mutaciones de los genes que codifican para el intercambiador de Cl^- y HCO_3^- (AE1), característico de las forma de transmisión dominante con mutación del gen SLC4A1, o de las subunidades de la bomba H^+ -ATPasa, en la forma de herencia recesiva que además se puede acompañar de sordera neurosensorial, con mutación del gen ATP6V1B1 o ATP6V0A4 (Tabla 1)⁷. Dentro de las causas adquiridas de ATR distal en pediatría se describen principalmente medicamentos como anfotericina B y litio, desórdenes autoinmunes como síndrome de Sjögren y lupus eritematoso sistémico y uropatía obstructiva (Cuadro 1)². Se han descrito como parte de la clasificación de la ATR distal dos subtipos, una forma completa y otra incompleta, que depende de la severidad del defecto en la excreción de H^+ ⁴. La ATR distal completa como tal, induce la acidosis metabólica hiperclorémica en condiciones basales, sin embargo la variedad incompleta, no manifiesta la acidosis metabólica clásica, pero se mantiene la

alteración para la acidificación adecuada de la orina. A diferencia de la ATR distal completa, la ATR distal incompleta se caracteriza sólo por la presencia de nefrolitiasis y nefrocalcinosis, y en ocasiones por falta de ganancia ponderal y de estatura en niños, que se ha descrito con mejoría posterior a la administración continua de bicarbonato, aún sin acidosis.

Tabla 1. Mapeo cromosómico de la acidosis tubular renal hereditaria

ATR distal hereditaria	Gen	Localización cromosómica	Proteína codificada
Autosómica dominante	<i>SLC4A1</i>	17q21 – q22	Intercambiador AE1
Autosómica recesiva (<i>con hipoacusia</i>)	<i>ATP6V1B1</i>	2q13	Subunidad B1 H ⁺ - ATPasa
Autosómica recesiva (<i>audición normal</i>)	<i>ATP6V0A4</i>	7q33 – q34	Subunidad de la isoforma a4 de la H ⁺ - ATPasa

Obtenido de: Pereira PC et al. Molecular pathophysiology of renal tubular acidosis. Curr Genomics 2009 Mar; 10 (1): 51-9

Cuadro 1. Causas de acidosis tubular renal distal

<p>A. Primaria</p> <ul style="list-style-type: none"> Genética Esporádica <p>B. Secundaria</p> <ul style="list-style-type: none"> Osteoporosis Deficiencia de anhidrasa carbónica II Síndrome de Ehlers-Danlos Enfermedad de Wilson Eliptocitosis hereditaria Enfermedad de células falciformes Síndrome de Marfán Nefronoptisis (alteraciones genéticas en nefrina o podocina)

Enfermedad de Fabry
Hiperoxaluria primaria
Hipergamaglobulinemia
Síndrome de Sjögren
Lupus eritematoso sistémico
Amiloidosis
Hepatitis crónica activa
Cirrosis hepática
Tiroiditis
Nefrocalcinosis
Trasplante renal
Pielonefritis crónica
Hipertiroidismo
Desnutrición
Anfotericina B
Litio
Tolueno
Analgésicos
Amiloride

C. Acidosis tubular distal hiperkalémica

Hipoaldosteronismo primario o secundario
Insuficiencia suprarrenal
Seudohipoaldosteronismo
Espironolactona
Trimetoprim
Anti-inflamatorios no esteroideos
Bloqueadores beta adrenérgicos
Inhibidores de enzima convertidora de la angiotensina
Ciclosporina
Uropatía obstructiva
Nefropatías túbulo-intersticiales

D. Acidosis tubular distal con pérdida de bicarbonato

ATR PROXIMAL O TIPO 2

La ATR proximal se origina por la alteración en la reabsorción normal de bicarbonato en el túbulo proximal, sitio de absorción del 85 a 90% del filtrado; esta alteración provoca mayor carga de HCO_3^- hacia el túbulo distal, superando su capacidad de absorción, provocando finalmente bicarbonaturia y acidosis metabólica. Se puede presentar como un defecto aislado, pero se asocia más comúnmente a una disfunción tubular proximal generalizada llamada síndrome de Fanconi, con presencia además de bicarbonaturia de glucosuria renal, fosfaturia, uricosuria, aminoaciduria y proteinuria tubular.

Como defecto aislado de la ATR proximal se identifica una forma esporádica asociada a una capacidad disminuida de reabsorción tubular de bicarbonato, explicada por inmadurez del túbulo, además de una forma autosómica recesiva con mutación del gen SLC4A4, que codifica para el cotransportador de sodio – bicarbonato (NBC) rara y que ocasiona acidosis metabólica severa con retardo en el crecimiento y anormalidades oculares como glaucoma y cataratas.

Asociada al Síndrome de Fanconi, se incluyen formas hereditarias o adquiridas, siendo algunos ejemplos de las formas hereditarias la cistinosis, tirosinemia tipo 1, galactosemia, enfermedad de Wilson y mitocondropatías. En las causas adquiridas se tiene principalmente la exposición a fármacos como aminoglucósidos, cisplatino e ifosfamida y metales pesados como mercurio, plomo y cadmio (Cuadro 2)³.

Cuadro 2. Causas de acidosis tubular renal proximal

<p>A. Aislada</p> <p>Primaria (esporádica o familiar)</p> <p>Inhibición de la anhidrasa carbónica</p> <ul style="list-style-type: none">- Acetazolamida- Deficiencia de anhidrasa carbónica- Osteoporosis, con deficiencia de anhidrasa carbónica II <p>B. Generalizada</p> <p>Primaria (esporádica o familiar)</p> <p>Errores innatos del metabolismo</p> <ul style="list-style-type: none">- Cistinosis

- Síndrome de Lowe
- Intolerancia hereditaria a la fructosa
- Tirosinemia
- Galactosemia
- Enfermedad de Wilson
- Deficiencia de piruvato carboxilasa
- Leucodistrofia metacromática
- Enfermedad por atesoramiento de glucógeno

Alteraciones disproteinémicas

- Mieloma múltiple
- Enfermedad de cadenas ligeras
- Gammapatía monoclonal
- Amiloidosis

Deficiencia de vitamina D, dependencia o resistencia

Enfermedad renal intersticial

- Síndrome de Sjögren
- Enfermedad meduloquística
- Rechazo temprano a injerto renal
- Trombosis crónica de vena renal

Toxinas

- Tetraciclinas caducas
- Plomo
- Mercurio
- Gentamicina
- Cadmio
- Ácido maléico

Misceláneos

- Síndrome nefrótico
- Hemoglobinuria paroxística nocturna
- Cardiopatía congénita

ATR MIXTA O TIPO 3

Es un trastorno autosómico recesivo raro que tiene características tanto de ATR tipo 1 como de la tipo 2 y se debe a la deficiencia hereditaria de anhidrasa carbónica II, con mutaciones del gen codificante en el cromosoma 8q22. Clínicamente se caracteriza por osteoporosis, calcificaciones cerebrales y retraso del desarrollo, además de fracturas óseas y falla del crecimiento. Esta forma de presentación clínica afecta principalmente a pacientes con descendencia árabe o del norte de África.

CUADRO CLÍNICO

Las características clínicas que sugieren la presencia de ATR incluyen retardo en el crecimiento, falla para crecer, poliuria, polidipsia, raquitismo refractario a tratamiento y constipación^(2,5,7,10). La detención o retardo del crecimiento, es una de las manifestaciones principales, debido a la asociación de la acidosis metabólica con inhibición de la amplitud de pulsos de hormona del crecimiento y de la secreción total de la misma, además de alteraciones asociadas con la expresión de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1)⁽³⁾.

En la ATR distal o tipo 1 las manifestaciones varían dependiendo de la etiología subyacente. En las formas recesivas se asocian generalmente a manifestaciones más graves, como acidosis metabólica grave (bicarbonato incluso menor a 10meq/L), hipokalemia moderada a grave (potasio menor a 3meq/L) que puede llevar a debilidad muscular y constipación, nefrocalcinosis, vómito, deshidratación, falla para crecer, raquitismo y en algunos casos sordera. En formas dominantes, las manifestaciones se presentan por lo general en la adolescencia o etapa adulta, siendo el hallazgo principal la nefrolitiasis o nefrocalcinosis, acidosis metabólica leve (bicarbonato sérico de 15 a 21meq/L), hipokalemia de leve a moderada (entre 3 y 3.4meq/L) y raramente alteración ósea o alteración del crecimiento^(1,2,10)

En la ATR proximal o tipo 2, además de las alteraciones bioquímicas antes mencionadas, el síndrome de Fanconi se manifiesta como falla para crecer, que puede ser secundaria a la hipofosfatemia, acidosis persistente, hipokalemia crónica y raquitismo; episodios de hipovolemia debido a poliuria asociada a alteración en la concentración urinaria.^(1,10)

DIAGNÓSTICO

En general, la ATR debe ser sospechada cuando encontramos acidosis metabólica que se encuentra acompañada de hipercloremia y anion gap plasmático normal, en aquel paciente sin evidencia de pérdidas gastrointestinales de bicarbonato y que no se encuentra con ingesta de acetazolamida o ácidos exógenos, además de contar con la sospecha clínica con síntomas antes mencionados o únicamente detención del crecimiento o falta de aumento de peso^(1,2).

La evaluación de un paciente con la sospecha diagnóstica se describe de manera sistematizada en el gráfico 1. No es obligatorio realizar todos los exámenes referidos, sino de primera instancia determinación en suero de creatinina, urea, ácido úrico; gasometría venosa, sodio, potasio, cloro, CO₂t (muestra tomada SIN torniquete), calcio, fósforo; de examen general de orina en una muestra matutina sin ingestión de líquidos por 8 a 12 hrs, con medición del pH urinario con densitómetro, medición de creatinina, sodio, potasio, cloro, bicarbonato, calcio y fósforo; siendo posible con estos estudios sospechar o diagnosticar las nefropatías principales y valoración integral de ATR^(2,5).

El diagnóstico de ATR se apoya primero y esencialmente en la presencia de acidosis metabólica con hipercloremia y brecha aniónica normal. En segundo lugar, se valora la filtración glomerular por la creatinina sérica, para descartar insuficiencia renal, glucosuria, hipofosfatemia e hiperfosfaturia, que sugiera el diagnóstico de síndrome de Fanconi. Por último, se mide el pH urinario, potasio plasmático y urinario, cálculo de fracción excretada de bicarbonato y brecha urinaria como método indirecto para la medición de amonio; para la caracterización de ATR. Posterior al diagnóstico se valora si es primario o secundario para brindar tratamiento específico^(2,5).

Existen pruebas funcionales descritas para el diagnóstico de ATR, que no son realizadas de manera rutinaria por ser laboriosas y requerir de una metodología especial para su realización, a no ser que sea necesario la mejor caracterización del problema de acidificación⁽²⁾.

La prueba clásica para el diagnóstico es la de acidez titulable, que determina la excreción neta de ácido durante acidosis espontánea o bien posterior a la administración de ácido, administrado sobre todo en caso de acidosis leve, usando de manera tradicional, una dosis de 150 – 300 mg/kg de cloruro de

amonio (NH_4Cl); la orina es recolectada por 4 a 8 horas para cuantificación de pH urinario, acidez titulable (que se define como la cantidad necesaria de hidróxido de sodio $[\text{NaOH}]$ necesaria para incrementar el pH urinario a 7.4) y amonio. En esta prueba la respuesta normal consiste en disminución del pH urinario a menos de 5.2 y un aumento de la acidez titulable por arriba de 33 mEq/min/1.73 m²SC, con amonio medido por arriba de 46 mEq/min/1.73m²⁽⁵⁾; con fines de clasificación, la excreción de amonio, la acidez titulable y la excreción neta de ácidos son bajas en la ATR distal y normales o ligeramente disminuidas en la ATR proximal, la prueba tiene su principal utilidad para el diagnóstico de ATR distal incompleta.

Otra método diagnóstico es la prueba con furosemide o sulfato de sodio, que ayuda a determinar el mecanismo del defecto de acidificación en el túbulo contorneado distal. Las respuestas al furosemide o el sulfato de sodio ayuda a determinar el sitio posible y mecanismo del defecto de acidificación⁽¹⁰⁾. La prueba con furosemide se inicia con la toma de una muestra basal de orina previa a la administración en bolo de 1 a 2mg/Kg del fármaco y posteriormente toma de muestras de orina horarias para determinar concentración de K^+ y pH urinario. En algunos protocolos se lleva a cabo la administración oral de fludrocortisona (1mg) la noche previa al estudio, para incrementar la respuesta esperada durante la prueba^(1,11). El furosemide, causa un incremento en la liberación distal de Na^+ y Cl^- . El Na^+ es reabsorbido, pero la reabsorción insuficiente de Cl^- , provoca electronegatividad luminal, con incremento en la secreción de H^+ ⁽⁵⁾. La respuesta normal esperada es disminución en el pH urinario menor a 5.5 y el doble de excreción urinaria neta de ácido y potasio 2 a 5 horas posterior a la administración, sin embargo en pacientes con ATR distal hipokalémica por defecto en la ATP asa de H^+ , el pH urinario no disminuye, pero la excreción de K^+ incrementa en respuesta al furosemide dado a que la función en las células principales se encuentra intacta. En pacientes con defecto de la bomba de ATP asa de H^+ limitado a la médula muestra un incremento normal en la secreción de H^+ y K^+ , debido a que la función del túbulo cortical es estimulada de manera apropiada por incremento en la electronegatividad. Aquellos pacientes con defecto primario en la reabsorción cortical de Na^+ (defecto de voltaje) tienen hiperkalemia basal y no incremento en la excreción de H^+ o K^+ posterior a la administración, debido a que la

electronegatividad luminal no es potenciada. La prueba es normal también en ATR tipo 4, defectos dependiente de voltaje reversibles (ATR inducida por litio) y ATR proximal. La infusión de sulfato de sodio (0.25 a 0.5g/Kg) es usado principalmente con fines experimentales para corroborar la secreción distal de H^+ , ya que el sulfato es reabsorbido poco en el túbulo distal, incrementando la electronegatividad luminal y por lo tanto facilitando la secreción de H^+ y disminución del pH^5 .

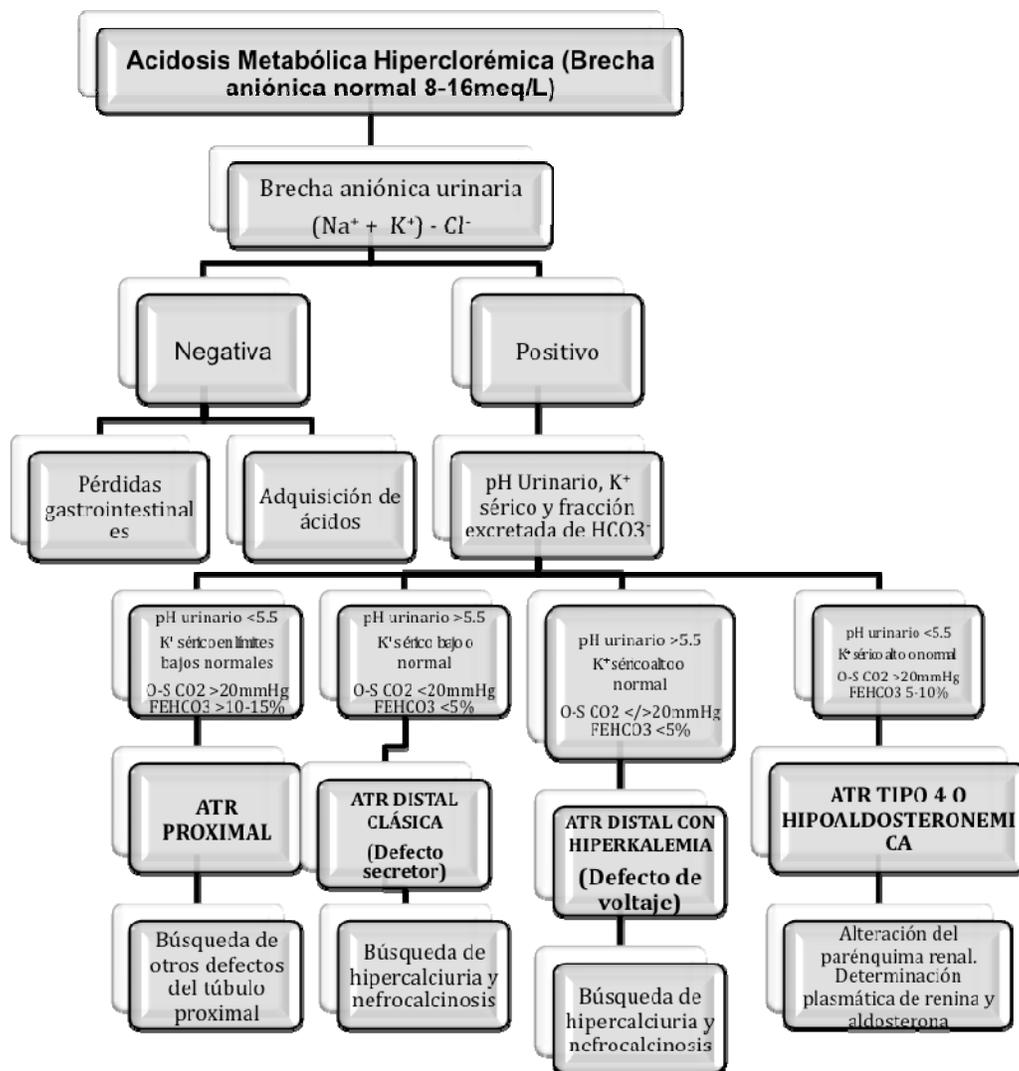


Grafico1: Evaluación del paciente con ATR. O-S CO₂: Gradiente de PCO₂ entre orina y sangre, FEHCO₃: Fracción Excretada de HCO₃⁻

Adaptado de Bagga A, Sinha A. Evaluation of renal tubular acidosis. Indian J Pediatr 2007; 74 (7): 679-686.

TRATAMIENTO

Las metas del tratamiento para la ATR no solo se enfocan en la corrección de las anormalidades bioquímicas, sino también en fundamentar la mejoría en el crecimiento de los pacientes y prevenir la progresión de la nefrocalcinosis y el desarrollo de insuficiencia renal crónica a todas las edades. La base del tratamiento es la administración continua de cantidades apropiadas de alcalinizante en forma ya sea de bicarbonato o citratos. El aporte alcalino administrado deberá compensar las pérdidas urinarias de HCO_3^- y compensar al ácido generado por el catabolismo de proteínas y el crecimiento esquelético. Los alcalinizantes más usados son el bicarbonato de sodio, mezclas de bicarbonato de sodio y de potasio, así como soluciones de citratos. Habitualmente con las dosis de 3 – 5mEq/Kg/día en la ATR distal y de 10 a 15 mEq/Kg/día en la ATR proximal divididas en 3 a 4 tomas. Como regla general, se inicia el tratamiento con dosis baja , ajustándola cada 3 a 4 días hasta corregir la acidosis metabólica. El problema en niños pequeños es la aceptación del alcalinizante, por lo que su mezcla con agua, jugo, leche es válida para el apego adecuado al tratamiento, en pacientes de esta edad por lo general es mejor tolerado el tratamiento en forma de citrato que como bicarbonato. En niños mayores existe la opción para la deglución de cápsulas con bicarbonato o citrato de sodio o de potasio. Habitualmente no es necesario el suplemento de potasio, ya que la corrección de la acidosis mediante la administración de bicarbonato, disminuye la eliminación renal de potasio. De ser requerido puede ser administrado como bicarbonato de potasio⁽²⁾

Existen una gran variedad de formulaciones para el tratamiento alcalinizante, cada una con equivalencias diferentes señaladas en la tabla 2.

Tabla 2. Preparados magistrales y comerciales para suplementación alcalinizante

<i>Preparado</i>	<i>Formulación</i>	<i>Equivalencias</i>
Solución de bicarbonato	Sol. 1000mL: 42 g bicarbonato de sodio + 50g bicarbonato de potasio + jarabe de sabor (opcional)	1mL = 1 mEq base Na = 0.5 mEq/mL K = 0.5 mEq/mL
Solución de bicarbonato (< aporte K⁺)	Sol. 1000mL: 56 g bicarbonato de sodio + 33g bicarbonato de potasio + jarabe de sabor (opcional)	1mL = 1 mEq base Na = 0.66 mEq/mL K = 0.33 mEq/mL
Solución de citratos sin K⁺ o de Shohl	Sol. 1000mL: 140 g ácido cítrico + 90 g citrato sódico cristalino hidratado + jarabe de sabor (opcional)	1mL = 1 mEq base Na = 1 mEq/mL
Bicitra	Sol. 5mL: 500mg citrato sódico + 300mg ácido cítrico	1mL = 1 mEq base Na = 1 mEq/mL
Polycitra	Sol. 5mL: 500mg citrato potásico + 500mg citrato sódico + 334mg ácido cítrico	1mL = 2 mEq base Na = 1 mEq/mL K = 1 mEq/mL
Polycitra - K	Sol. 5mL: 1,100 mg citrato potásico + 334mg ácido cítrico	1mL = 2 mEq base K = 2 mEq/mL
Uroclasio NF	Sol. 100mL: 30gr citrato potásico + 5g ácido cítrico	1mL = 2.8 mEq base K = 2.8 mEq/mL
Bicarbonato sódico	Polvo, sobres: 2g, 3g o bien comprimidos de 500mg	1g = 12.5 mEq base Na = 1 mEq/gr
Bicarbonato de potasio	Corpotasin CL: 500mg bicarbonato potásico + 372mg cloruro de potasio + 913mg clorhidrato de lisina	1gr = 10 mEq base K = 10 mEq/gr Cl = 10 mEq/gr

Durante el tratamiento alcalinizante los principales efectos adversos que se presentan son dolor leve, ardor o malestar abdominal, diarrea, vómito y náusea, sintomatología que por lo general mejora con la administración continua del tratamiento.

En casos raros se ha reportado sangrado de tubo digestivo, vómito grave, intolerancia a la vía oral, convulsiones, mareo, confusión, dolor muscular, calambres, parestesias, edema sobre todo de extremidades, ansiedad y debilidad, que se relacionan por lo general con administración excesiva de alcalinizante y por lo tanto alcalosis metabólica y en caso de ingesta de formulaciones con potasio, hiperkalemia. La solución de citratos puede dañar el esmalte dental, por lo que se recomienda ingerir agua o lavarse los dientes después de su administración.

Las contraindicaciones para el tratamiento se limitan a la hipersensibilidad a algún componente usado en la fórmula administrada o bien alguna condición clínica que impida el suplemento de sodio o potasio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se desea conocer el número de casos diagnosticados como ATR en un periodo de tiempo de 12 meses en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, sus características demográficas y clínicas, hallazgos bioquímicos y respuesta al tratamiento, en pacientes que acudan para valoración inicial a la consulta externa de Nefrología referidos con la sospecha diagnóstica y con seguimiento a 4 meses después del diagnóstico

JUSTIFICACIÓN

Existe un gran número de pacientes en quienes se tiene la sospecha clínica de ATR que son enviados a la consulta externa de Nefrología, en estos casos es importante llevar a cabo un adecuado abordaje diagnóstico para asegurar la posterior administración de tratamiento alcalinizante necesario.

Actualmente dentro de la consulta externa de Nefrología en nuestra institución se lleva a cabo el seguimiento de varios pacientes con el diagnóstico de ATR, sin que claramente se haya podido establecer el diagnóstico o podido llevar una adecuada clasificación de la misma.

No se han realizado estudios sobre incidencia de ATR en nuestra institución, ni sobre la evolución de éstos pacientes (esquemas de alcalinización empleados, ganancia ponderal y de talla o desarrollo de nefrocalcinosis).

OBJETIVOS

GENERAL

Conocer las características demográficas, clínicas y de laboratorio en pacientes con sospecha de ATR que acuden por primera vez a valoración en la consulta externa de Nefrología en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo de un año.

ESPECIFICOS

- Describir la incidencia de ATR en un año.
- Conocer el tipo de tratamiento alcalinizante administrado a aquellos pacientes diagnosticados con ATR.
- Llevar a cabo la clasificación de los pacientes con ATR.
- Describir la respuesta al tratamiento alcalinizante en base a corrección de acidosis y ganancia ponderal y de talla cuatro meses después del inicio del tratamiento.

METODOLOGÍA Y DISEÑO DEL ESTUDIO

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

POBLACIÓN BLANCO

Pacientes de ambos géneros y cualquier grupo étnico pediátrico, valorado en la consulta externa de Nefrología por sospecha de ATR en el periodo del 1º de mayo del 2009 al 30 de mayo del 2010.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES

Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos géneros y cualquier grupo étnico pediátrico, valorado en la consulta externa de Nefrología por sospecha de ATR en el periodo de mayo 2009 a mayo 2010.

Criterios de eliminación

- Pacientes que no hayan acudido a consultas de seguimiento y valoración nefrológicas.
- Pacientes sin apego al tratamiento alcalinizante
- Expedientes clínicos con información requerida incompleta.

RECOLECCIÓN DE DATOS

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que acudieron por primera vez a la consulta externa de Nefrología con la sospecha diagnóstica de ATR en el periodo de mayo de 2009 a mayo de 2010; valorando en cada uno de los expedientes los siguientes parámetros:

- Edad
- Género
- Lugar o servicio de referencia para la valoración
- Motivo de envío para la valoración nefrológica
- Antecedentes familiares y patológicos

- Sintomatología presentada al momento de la valoración
- Exploración clínica
- Talla
- Peso
- Determinaciones séricas de: Sodio, potasio, cloro, CO₂ total, creatinina, nitrógeno ureico.
- Determinaciones urinarias de: pH, densidad, examen de sedimento, sodio, potasio, cloro, fósforo,.
- Relación calcio – creatinina urinaria o calciuria de 24 hrs.

Con respecto al peso y la talla fueron analizados mediante la determinación del score Z o puntaje Z de cada uno, evaluando de esta manera el crecimiento de cada paciente, todo ello en base a tablas de peso y talla ajustados para la edad, de la Organización mundial de la Salud.

Se llevó a cabo el análisis en la historia clínica, de antecedentes familiares de ATR o bien de talla baja familiar y sordera sugestivos de algún patrón hereditario de enfermedad.

Se estudiaron los signos y síntomas clínicos al momento de la valoración, así como hallazgos de relevancia a la exploración física, con enfoque a presentación de vómito, poliuria, polidipsia o estreñimiento, descrito como sintomatología en pacientes con el diagnóstico de ATR.

En cuanto al análisis diagnóstico en primer lugar se corroboró el diagnóstico de ATR con la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica y brecha aniónica normal con el cálculo de la misma; posteriormente se determinó la brecha aniónica urinaria verificando que tuviera un valor positivo, así como el pH, calcio y creatinina urinarios, con la finalidad de llevar a cabo la caracterización de la ATR. Finalmente se analizó la existencia de hipofosfatemia, hiperfosfaturia y glucosuria sugiriendo el diagnóstico de síndrome de Fanconi. Se calculó la velocidad de filtración glomerular (VFG) con la fórmula de Schwartz.

En aquellos pacientes con la consideración diagnóstica de ATR e inicio de soluciones alcalinizantes por parte del servicio de Nefrología, se analizó la respuesta posterior al inicio del tratamiento en promedio cuatro meses después para determinar la corrección de la acidosis, en base a niveles de CO₂ total

sérico y ganancia ponderal y de talla con determinación de Z score de talla y peso, en base a los valores obtenidos en esa visita.

Fueron recabados resultados de estudios de gabinete complementarios como ultrasonido renal, uretrocistograma o gammagrama renal.

DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES

Acidosis metabólica

Trastorno hidroelectrolítico que puede conducir a acidemia y se define como pH sanguíneo inferior a 7.35. Por lo general es debida al aumento de hidrogeniones en el organismo que supera las posibilidades de excreción, lo que lleva a descenso del bicarbonato y disminución de la presión parcial de bióxido de carbono como compensación respiratoria. En el estudio se evaluó principalmente con CO₂ total por debajo de rangos normales (20 – 23 mmol/L).

Hipercloremia

Niveles séricos de cloro >107mEq/L.

Brecha aniónica sérica

Representa la diferencia que existe entre los cationes y aniones no medibles calculada por medio de la fórmula:

$$\text{Brecha aniónica} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$$

Se consideraron como valores normales de 8 a 16mmol/L, lo cual representa lo característico en la ATR, diferenciando las acidosis por ganancia de ácidos, lo cual aumenta los aniones y se deriva en una brecha aniónica elevada, como es el caso de la acidosis láctica, cetoacidosis diabética o uremia.

Brecha aniónica urinaria

Tiene el mismo significado que en el caso de la determinación sérica y de manera indirecta representa la cantidad de amonio excretado por la orina en pacientes con acidosis metabólica hiperclorémica. Al realizar esta prueba se

asume que mientras la acidosis metabólica por pérdidas extrarrenales de bicarbonato (diarrea) se asocia con excreción urinaria suficiente o incrementada de NH₄⁺, la excreción es baja en los pacientes con ATR, reflejándose con un resultado positivo del cálculo, con Cl⁻ menor a la suma de Na⁺ y K⁺. Se obtiene mediante la fórmula:

$$\text{Brecha aniónica urinaria} = (\text{Na}^+ \text{ urinario} + \text{K}^+ \text{ urinario}) - \text{Cl}^- \text{ urinario}$$

Filtración glomerular

Reflejo de la función renal que en este caso se determinó mediante la fórmula de Schwartz, que expresa la filtración glomerular en mL/min/1.73m²SC. Se calculó mediante la fórmula

$$FG = KL / Cr$$

En donde **L** representa la talla corporal en cm, **Cr** la creatinina plasmática en mg/dL y **k** a una constante de proporcionalidad en función de la excreción de creatinina urinaria por unidad de talla corporal, de 0.45 para niños menores de un año, 0.55 para niños de 1 a 13 años, 0.55 para adolescentes y adultos de sexo femenino y 0.7 para los de sexo masculino. Se tomaron como valores normales de filtración glomerular los siguientes:

Género	Edad (años)	FG (mL/min/1.73m ² SC)
Hombres y mujeres	2-12	133 ± 27 (295)
Hombre	13-21	140 ± 30 (101)
Mujeres	13-21	126 ± 22 (75)

Obtenido de Schwartz GJ et al. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. Pediatric Clinics of North America 1987; 34 (3): 571-90

Hiper calciuria

Se define como alteración en los rangos esperados para la edad en una relación calcio – creatinina eventual o bien recolección de orina en 24 horas para determinar Ca⁺ en mg/Kg/día. Se considera dentro de la normalidad para cualquier edad calciuria de 24 horas menor a 4mg/Kg/día y relación calcio – creatinina ajustada a edad de acuerdo a lo establecido en el cuadro 3:

Cuadro 3. Relación Calcio/Creatinina ajustada a edad	
Edad	Niveles normales
<12 meses	0.81
1 – 3 años	0.53
3 – 5 años	0.39
5 – 7 años	0.28
> 7 años	0.21

Obtenido de Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol* 2010 Mar; 25 (3): 571-90

INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

Se llevó a cabo en cada uno de los pacientes analizados mediante una hoja de captación de datos (Anexo 1).

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó principalmente estadística descriptiva llevando a cabo la determinación del promedio y desviación estándar de aquellos datos con distribución normal; en variables sin distribución normal se realizó el cálculo de medianas y rangos máximo y mínimo.

Se llevó a cabo el cálculo de proporciones en algunas variables expresadas en porcentajes.

Para llevar a cabo la comparación y determinación de diferencia significativa de los puntaje Z de peso y talla basales y posterior al seguimiento por 4 meses cada paciente, se llevó cabo la aplicación de la prueba T pareada, al contar con distribución normal de esa población. Se llevó a cabo el mismo procedimiento para la comparación de niveles séricos de CO₂ total sérico.

RESULTADOS

Se evaluaron por la consulta externa de Nefrología en total 82 pacientes enviados con la sospecha diagnóstica de ATR, de los cuales se revisaron la totalidad de los expedientes, siendo eliminados 12, por no contar con determinantes buscadas completas (10 casos) y abandono de seguimiento (2 casos).

De los 70 pacientes restantes, 20 fueron clasificados con ATR iniciando tratamiento alcalinizante.

El promedio de edad fue de 1.5 años \pm 1.5 DE (Tabla 3)

Del total de pacientes con ATR, la distribución entre sujetos del género femenino y masculino fue la misma, con 50% (10 casos) en cada rubro. En ningún caso se encontró el antecedente familiar de ATR. (Tabla 3)

El principal sitio de referencia fue la consulta externa de Gastroenterología en 35% (7 casos), seguida en el 20% (4 casos) envió por médico particular, consulta externa de Pediatría y servicios diversos como Genética, Urología y en un caso Otorrinolaringología, respectivamente, completando 60% de la muestra total. Un caso fue enviado posterior a la valoración por clasificación como se muestra en el gráfico 2.

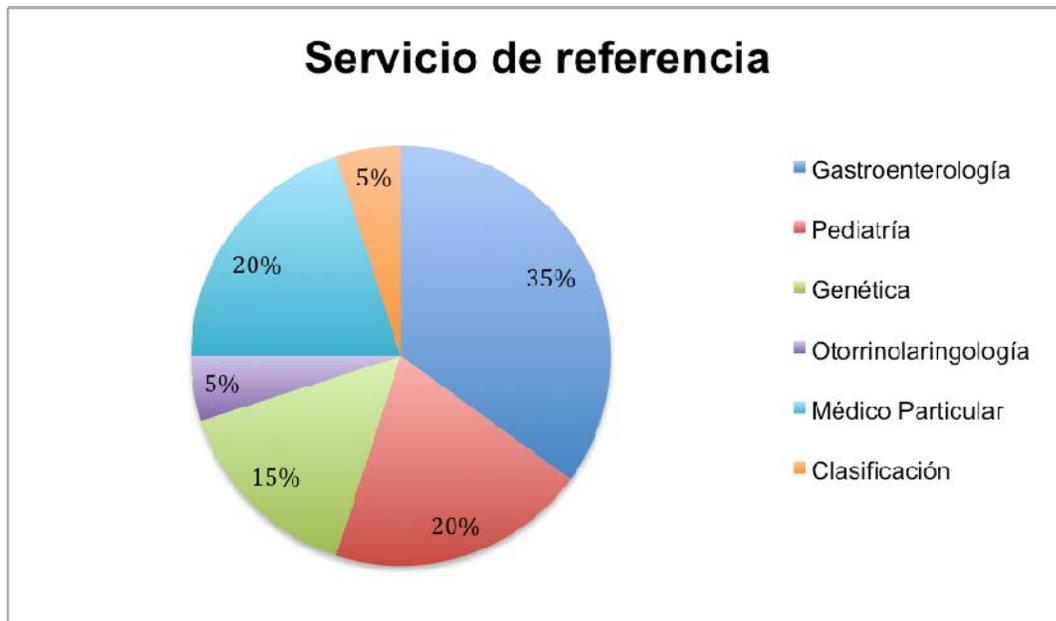


Gráfico 2: Distribución de pacientes con diagnóstico de ATR por servicio de referencia

En el 95% (19 pacientes) el motivo de envío a la valoración por Nefrología fue talla baja, desnutrición o inadecuada ganancia ponderal con la evidencia de alguna determinación de CO_2 total sérico por debajo de niveles normales. En un caso el motivo de envío fue el hallazgo de CO_2 total sérico bajo acompañado de alteraciones en ultrasonido renal, con evidencia de ectasia piélica derecha. (Tabla 3)

Para la valoración nutricional fueron evaluados los score Z tanto de peso como talla para la edad de cada paciente encontrando en la primera valoración en la talla una mediana de -2.536 (valor máximo de 0.626 y valor mínimo de -5.256); en cuanto al peso se encontró mediana de score Z en -2.33 (valor máximo de -0.083 y valor mínimo de -7.597) (Tabla 3). Sólo en 8 pacientes (40%) se llevó a cabo consulta de seguimiento con registro de peso y talla, encontrando en este grupo mediana de talla de -2.548 (valor máximo de 0.244 y valor mínimo de -5.122) y mediana de peso de -3.021 (valor máximo de -0.887 y valor mínimo de -5.01). Al aplicar la prueba T pareada en los pacientes con seguimiento a los cuatro meses, se encontró diferencia significativa entre los score Z de peso basales y cuatro meses posteriores al inicio del tratamiento alcalinizante ($p = 0.02$), con media de -3.546 ± 1.8 DE en la valoración inicial y media de -2.887 ± 1.567 DE a los cuatro meses (Gráfico 3).

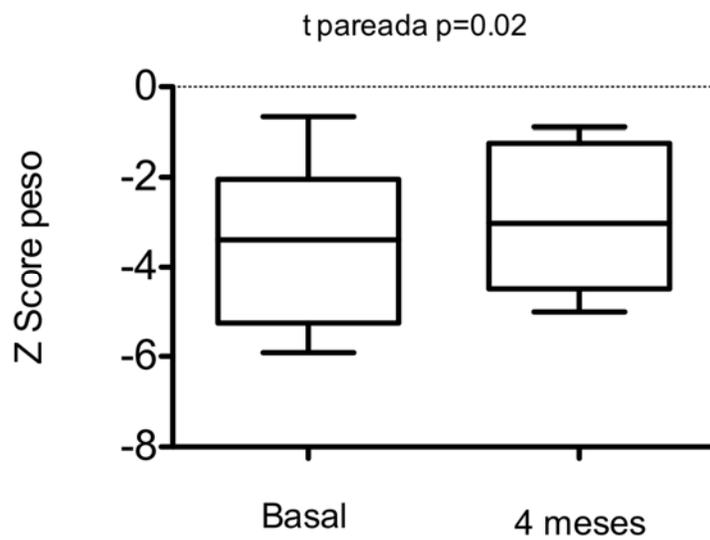


Gráfico 3. Z Score de peso al momento del diagnóstico y 4 meses después de tratamiento alcalinizante en 8 pacientes con ATR.

Al llevar a cabo la comparación de Z score de talla basal y a los cuatro meses de seguimiento, no se encontró diferencia significativa ($p = 0.23$) con media de -2.857 ± 1.59 DE basal y media de -2.53 ± 1.61 DE a los cuatro meses (Gráfico 4).

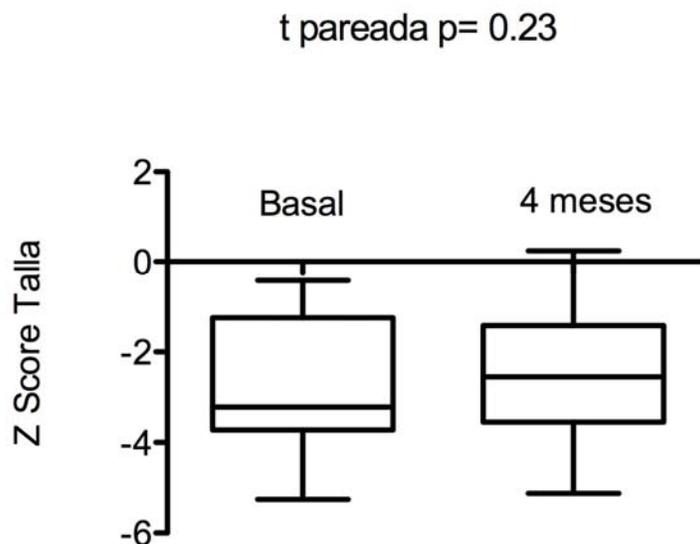


Gráfico 4. Z Acore de talla al momento del diagnóstico y 4 meses después de tratamiento alcalinizante en 8 niños con ATR

Clínicamente no fueron referidos en el expediente antecedentes de signos o síntomas como vómito, polidipsia, poliuria o constipación. En el 100% se refirió adecuado estado de hidratación.

En cuanto al tratamiento establecido en el 100% de casos fueron utilizadas soluciones de citratos, en el 40% (8 casos) con potasio y en el 55% (11 casos) sin potasio. En 1 caso el paciente cumplió criterios para ATR, sin embargo no fue iniciado tratamiento alguno. La dosis promedio administrada fue de 2.46 mEq/Kg/día con DE \pm 1.26, siendo la máxima dosis administrada de 7mEq/Kg/día y la mínima de 2mEq/Kg/día. (Tabla 3).

Tabla 3. Características demográficas, clínicas y de tratamiento en pacientes con el diagnóstico de ATR

Edad	Media	DE
	1.5 años	\pm 1.5
Género	n	%
Masculino	10	50
Femenino	10	50
Sitio de referencia para estudio		
Médico particular	4	20
Gastroenterología HIM	7	35
Pediatría HIM	4	20
Otros servicios HIM	4	20
Clasificación HIM	1	5
Valoración nutricional	Mediana	Vmax / Vmin
Score Z de talla	-2.536	0.626/-5.256
Score Z de peso	-2.33	0.083/-7.597
Tratamiento	n	%
Solución citratos con K+	8	40
Solución citratos sin K+	11	55
Sin tratamiento	1	5
	Media	DE
meq/Kg/día	2.46	\pm 1.26

Tomando en cuenta las variables bioquímicas analizadas, de manera relevante se observó que ningún paciente presentaba al momento del diagnóstico niveles óptimos de CO₂ total sérico, presentándose como valor máximo 19.6mmol/L y un mínimo de 13.6mmol/L con un valor promedio de 17.8mmol/L ± 1.55 DE. El resto de hallazgos bioquímicos se mencionan en la Tabla 4. Ningún paciente presentó deterioro de la velocidad de filtración glomerular con la fórmula de Schwartz.

Tabla 4. Hallazgos bioquímicos basales en pacientes con ATR

Electrolito sérico	Unidades	Media ±DE		V max	V min
<i>Sodio (Na⁺)</i>	(meq/L)	140	2.32	145	136
<i>Potasio (K⁺)</i>	(meq/L)	4.56	0.51	5.8	3.6
<i>Cloro (Cl⁻)</i>	(meq/L)	106	2.76	111	100
<i>CO₂ total</i>	(mmol/L)	17.8	1.55	19.6	13.6
Brecha aniónica		n	%		
<i>Sérica</i>	(mmol/L)	20	100	15.4	9.1
<i>Urinaria</i>	(mmol/L)	10	50	35.3	11.4
pH Urinario				8.5	5
Relación Ca⁺/Cr		12	60	0.45	0.06
Calciuria en 24 hrs	(mg/Kg/día)	1	5	2.3	2.3
Determinantes de función renal					
<i>Cr</i>	(mg/dL)			0.26	0.1
<i>VFG por Schwartz</i>	(mL/min/1.73m ² SC			143	73.7

Del total de pacientes con el diagnóstico de ATR, al 65% (13 casos) se realizó calciuria en 24 hrs o relación calcio creatinina como parte del abordaje diagnóstico, resultando dentro de la normalidad en todos los casos según lo esperado para la edad.

En ningún caso se presentó deterioro de la función auditiva o sordera, referida en el historial clínico, sólo dos pacientes cuentan con estudios de audiometría reportados con audición normal. Este hallazgo resulta esperado dado a la ausencia en la población de casos familiares de ATR.

En 65% de los casos (13 pacientes) se realizó ultrasonido renal morfológico, de los cuales 7 (53.8%) se reportaron dentro de límites de normalidad en situación, forma, dimensiones y morfología. En 5 (38.4%) ultrasonidos se reportaron cambios sugestivos en relación a nefrocalcinosis incipiente, en dos casos con hallazgo concomitante de datos en relación a dilatación de vía urinaria; finalmente en un solo caso se identificó dilatación de pelvis derecha aislada.

Para determinar la corrección de la acidosis metabólica posterior al inicio del tratamiento alcalinizante se compararon los valores séricos basales con los obtenidos en el seguimiento a los 4 meses, en los 8 pacientes ya mencionados, obteniendo diferencia significativa entre ellos ($p = 0.003$), con media basal de $17.86\text{mmol/L} \pm 1.014\text{ DE}$ y a los 4 meses media de $21.45\text{mmol/L} \pm 2.42\text{ DE}$. Es importante hacer notar, que sólo en un caso se alcanzó la meta óptima de niveles de CO_2 sérico total por arriba de 23mmol/L (Gráfico 5).

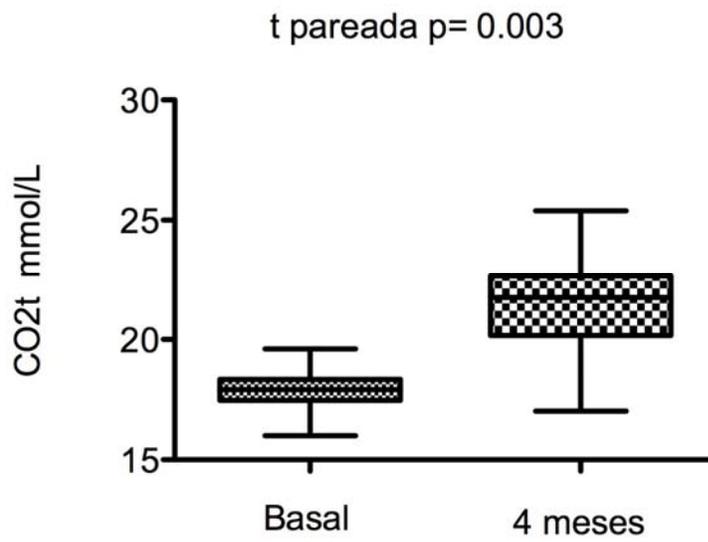


Gráfico 5. Valores de CO₂t al momento del diagnóstico y 4 meses después del inicio del tratamiento alcalinizante en 8 pacientes con ATR

CONCLUSIONES

- La incidencia encontrada de ATR en el Hospital Infantil de México Federico Gómez fue de 20 casos en el periodo de 12 meses.
- El servicio con más referencias para valoración inicial de ATR fue Gastroenterología.
- Excepto un paciente, el cual se encontraba eutrófico, todos los elementos de la muestra se encontraron con score Z para peso y/o talla por debajo de dos desviaciones estándar.
- La solución de citratos sin potasio fue la más empleada en la población de estudio, seguida de solución de citratos con potasio. Ningún paciente fue tratado con soluciones comerciales o de bicarbonatos. No se encontraron tampoco reacciones adversas consignadas en el registro clínico.
- En ningún paciente fue posible llevar a cabo la clasificación de ATR al no contar con la determinación urinaria de CO₂ total para el cálculo de fracción excretada de bicarbonato.
- En todos los casos con seguimiento comparativo a los 4 meses se llevó a cabo corrección de la acidosis reflejado por incremento significativo del CO₂ total sérico, aunque sin llegar a los niveles óptimos.
- Se observó incremento significativo en el peso (tanto en Kg como en Z Score) en los pacientes 4 meses posteriores al inicio del tratamiento alcalinizante.
- No se encontró aumento significativo en el score Z de talla a los 4 meses de tratamiento, se requiere prolongar el seguimiento para esclarecer este punto.
- Se debe establecer un protocolo de evaluación y tratamiento en pacientes con sospecha de ATR para brindar un adecuado diagnóstico y seguimiento pediátrico y nefrológico.

DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados obtenidos en la población estudiada no se observó diferencia en la distribución de género para los pacientes considerados con el diagnóstico de ATR. La edad de presentación principalmente se dio entre pacientes lactantes, menores a 2 años, lo cual coincide con lo reportado en la literatura en población mexicana, con reporte de mayor número de casos del género femenino en cerca de 60% y con edad promedio de 2.1 años.

En la mayoría de los casos se observó que el principal motivo de referencia es la poca ganancia ponderal, siendo corroborada con valores de score Z por debajo de dos desviaciones estándar tanto de peso como de talla, por lo que debe ser parte del protocolo de estudio el descartar ATR en cualquier paciente pediátrico sin una causa clara de peso por debajo de lo esperado para la edad o bien talla por debajo de la familiar; sin embargo en uno de los casos en el estudio se presentaba con score Z de peso y talla dentro de la normalidad, lo cual permite no descartar en pacientes eutróficos el diagnóstico de ATR, si la sospecha clínica existe sustentada por otros datos clínicos sugestivos como nefrocalcinosis o bien la sospecha de ATR distal incompleta, que no se caracteriza por retraso del crecimiento importante. El resto de datos clínicos sugestivos del diagnóstico se encontraron ausentes en la valoración de los expedientes, sin embargo su búsqueda debe ser intencionada con fin de mayor sustento en el diagnóstico.

Dado al número importante de casos referidos a la consulta externa de Nefrología con la sospecha diagnóstica de ATR por diversos servicios, es importante realizar un protocolo de estudio definido y sistematizado o incluso guía de referencia para evitar el diagnóstico excesivo u omisión de la enfermedad. Realizar estudios complementarios de gabinete como ultrasonido renal o bien pruebas funcionales podría ayudar a complementar el diagnóstico en casos no del todo claros. La determinación de citrato urinario no se llevó a cabo más que en un solo paciente, sin embargo su realización se encuentra indicada sobre todo para definir el tratamiento a seguir.

No pudo ser posible la clasificación del tipo de ATR en cada paciente dado a que no se cuenta en nuestro medio con los elementos suficientes, principalmente determinación urinaria de bicarbonato o CO₂ total urinario, siendo entonces necesario la adquisición de los recursos necesarios para el adecuado abordaje de estudio y diagnóstico en cada paciente. El realizar pruebas especiales puede orientar sobre el diagnóstico específico y entendimiento de mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, por lo que se debe fomentar el realizarlas sobre todo en aquellos pacientes sin adecuada respuesta al tratamiento .

La certeza diagnóstica en cualquier paciente con sospecha diagnóstica es necesaria para evitar el uso innecesario de tratamiento alcalinizante, ya que su administración no es del todo inocua e implica un gasto familiar innecesario.

Realizar un estudio prospectivo sistematizado para el seguimiento de pacientes con la sospecha diagnóstica de ATR ayudaría al diagnóstico y clasificación adecuados, así como conocimiento de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis: The clinical entity. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2160.
2. García de la Puente S. Acidosis tubular renal. *Acta Pediatr Mex* 2006; 27 (5): 268-78.
3. Chan J, Scheinmman JI, Roth KS. Renal tubular acidosis. *Pediatrics in Review* 2001; 22 (8): 277-86.
4. Sharma AP, Singh RN, Yang C, Sharma RK, Kapoor R, Filler G. Bicarbonate therapy improves growth in children with incomplete distal renal acidosis. *Pediatr Nephrol* 2009; 24 (8): 1509-16.
5. Kanwal KK, William S, Sudesh PM. *Clinical Pediatric Nephrology*. Informa 2007; Segunda edición 301-14.
6. Adedoyin O, Gottlieb B, Frank R, Vento S, Vergara M, Gauthier B, Trachtman H. Evaluation of failure to thrive: diagnostic yield of testing for renal tubular acidosis. *Pediatrics*. 2003 Dec; 112 (6 Pt 1) e 463-66.
7. Pereira PC, Miranda DM, Oliveira EA, Silva AC. Molecular pathophysiology of renal tubular acidosis. *Curr Genomics* 2009 Mar; 10 (1): 51-9.
8. Zuckerman JM, Assimos DG. Hypocitraturia: Pathophysiology and medical Management. *Reviews in Urology* 2009; 11 (3): 134-144.
9. Edelmann CM, Rodríguez Soriano J, Boichis H, Gruskin AB, Acosta MI. Renal Bicarbonate Reabsorption and hydrogen ion excretion in normal infants. *Journal of Clinical Investigation* 1967; 46 (8): 1309-17.
10. Bagga A, Sinha A. Evaluation of renal tubular acidosis. *Indian J Pediatr* 2007; 74 (7): 679-686.
11. Covián GA, García de la Puente S, Zaltzman GS. Características clínicas y de laboratorio de los pacientes con acidosis tubular renal en el Instituto Nacional de Pediatría [Tesis de subespecialidad] Universidad Nacional Autónoma de México. 2003.
12. Schwartz GJ et al. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. *Pediatric Clinics of North America* 1987; 34 (3): 571-90.

13. Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25 (3): 571-90.
14. Walsh SB, Shirley DG, Wrong OM, Unwin RJ, Urinary acidification assessed by simultaneous furosemide and fludrocortisone treatment: an alternative to ammonium chloride. *Kidney International* 2007; 71: 1310-1316

ANEXO 1

**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ
LABORATORIO DE NEFROLOGÍA
PROTOCOLO DE INVESTIGACION ATR**

NOMBRE: _____ EDAD: _____ GÉNERO: FEM

REGISTRO: _____ MASC

FECHA DE VALORACIÓN: _____

REFERIDO POR: PARTICULAR CLASIFICACION URG URGENCIAS OTRO SERVICIO HIM:

¿CUÁL? _____

VALORÓ: _____

ANTECEDENTES FAMILIARES DE ATR SI NO ¿QUIÉNES? _____

¿CUÁLES? TALLA BAJA SORDERA NEFROCALCINOSIS ALTERACIONES OCULARES
TRATAMIENTO A FAMILIARES SI NO

¿CUÁL? _____

APNP: _____

APP: _____

MOTIVO DE ENVIO A VALORACION POR NEFROLOGIA _____

SÍNTOMAS PRINCIPALES QUE MOTIVARON EL ENVIO: _____

SOMATOMETRÍA:

PESO: _____ TALLA: _____ IMC: _____

P/T: _____ T/E: _____ P/E: _____

SIGNOS VITALES: FC: FR: T/A:

EXPLORACIÓN FÍSICA

CABEZA

OJOS

ONG

TÓRAX: PRECORDIO

CAMPOS PULMONARES

ABDOMEN:

EXTREMIDADES:

NEUROLOGICO:

**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ
LABORATORIO DE NEFROLOGÍA
PROTOCOLO DE INVESTIGACION ATR**

LABORATORIOS DE INICIALES FECHA:

ELECTROLITOS SERICOS: Na K Cl CO₂t

ELECTROLITOS URINARIOS: Na K Cl

PRUEBAS DE FUNCION RENAL: Cr: BUN:
EGO:

**FRACCION EXCRETADA DE HCO₃:
AG URINARIO:
AG SÉRICO:
CALCIURIA DE 24 HRS
RELACION CALCIO/CREATININA:**

COMPATIBLE CON ATR SI NO

TRATAMIENTO INICIAL:

CITA SUBSECUENTE AL LABORATORIO DE NEFROLOGÍA: