



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO DR. FEDERICO GOMEZ**

ACIDOSIS TUBULAR RENAL EN NIÑOS: PREVALENCIA

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA**

PRESENTA

DRA. MA. DEL ROSARIO GUTIERREZ NAVA

DIRECTOR DE TESIS:

**DR. BENJAMIN ROMERO NAVARRO.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA**



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2012



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.

DEDICATORIA

A DIOS

Que siempre ha estado en mi camino y me ha dado la fortaleza para ser.

A Mamá y Papá

Por su amor incondicional a pesar de las fallas y porque nunca dejaron de creer en mí, por enseñarme la importancia del buen camino con el esfuerzo cotidiano, a pesar de los contratiempos de la vida.

A Mis Amigas

Por su apoyo incondicional, su amistad invaluable y el honor de compartir nuestras vidas.

Dr. Benjamín Romero Navarro

Por su Gran Calidad Humana, por el ángel que le imprime a la medicina día a día, por todas las enseñanzas brindadas durante mi formación académica y por ayudarme a concluir una etapa más en mi vida.

Dr. Saúl Valverde

Por su ejemplo de Tenacidad, Persistencia y lucha ante la vida y por las enseñanzas compartidas durante la residencia.

Dr. Ricardo Muñoz Arizpe

Por su Estilo Tan Peculiar de Enseñar la Nefrología.

A los Niños del Hospital Infantil De México “Federico Gómez” SSA

A cada uno de esos niños y a sus familias que nos enseñaron algo más que medicina y nos permitieron acompañarlos en su enfermedad a recuperarse o mejorar su salud y otros a despedirse de esta vida como los guerreros que son con Amor y Gracitud.

Dr. Ángel Oscar Sánchez Ortiz

Por el ejemplo de Integridad, habilidad e inteligencia y la enseñanza en el área administrativa de la medicina que mejoran la visión de ser médico y por permitirme descubrir al gran ser humano que esconde y compartir las enseñanzas de la vida

A Mis Compañeros Residentes:

Por compartir esa parte de nuestras vidas con cada una de las vivencias aprendidas, por los malos momentos superados y por su amistad posterior.

A Todos las Personas con las que he Compartido en Mi Vida

Ya que cada uno de ellos siempre aportó algo positivo, aunque en algunos momentos lo considere negativo, ello ha permitido mi crecimiento en todas las áreas de mi vida Gracias.

INDICE

1. Resumen	1
2. Antecedentes	2
3. Planteamiento del Problema	31
4. Justificación	32
5. Objetivos	33
6. Material y Método	34
7. Resultados	39
8. Discusión	66
9. Conclusiones	69
10. Bibliografía	71
11. Anexos	74

I. RESUMEN

La Acidosis Tubular Renal (ATR) es un síndrome clínico caracterizado por acidosis metabólica hiperclorémica, con anión gap plasmático normal producida por disfunción tubular en la reabsorción de bicarbonato y/ o en la excreción del ion hidrógeno con una función glomerular normal o relativamente menos deteriorada que la función tubular. Se clasifica en cuatro tipos: ATR proximal o tipo 2, la ATR distal o tipo 1 o clásica y la ATR mixta o tipo 3 y ATR hiperkalemica o tipo 4 y pueden ser primarias o secundarias y de etiología hereditaria o adquirida.

Se realizo un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo en un período de 10 años en Nuestra Institución de Tercer Nivel considerada por lo tanto como un centro de referencia encontrando una incidencia de 9 casos anuales y su prevalencia de 6 por cada 100,000 habitantes.

Encontrando que los dos principales motivos de interconsulta son acidosis metabólica y la falta de crecimiento pondoestatural con un porcentaje de (77.8% y 26.7%) respectivamente. Corroborando en 62 pacientes que se clasificaron en base a la fracción excretada de bicarbonato, que la más común encontrada es la ATR distal. Se detecto que 62 casos (68.8%) cuentan con velocidad de filtración glomerular normal y 21 casos (23.3%) hipofiltración, siendo las principales complicaciones la nefrocalcinosis 26,6% detectada por ultrasonido y la hipercaliuria 11.1% valorada por el índice de excreción renal de calcio/creatinina; y no se clasificaron 28 pacientes por no contar con los parámetros bioquímicos necesarios.

La dosis promedio administrada de citrato de potasio para los pacientes con ATR distal es de 7.08 mEq/kg/día y la dosis de citrato sin potasio es de 3.88 mEq/kg/día, siguiendo la evaluación de los pacientes se logro mejoría en el crecimiento pondoestatural en 33.3%, aunque no se alcanzo la talla normal para su edad y solo 8.8% que iniciaron con talla normal se mantuvieron. El 23% se deterioro aún más su talla con respecto a su edad. En 34.4% no modificaron su estado pondoestatural.

Los datos después de la revisión nos permite percatarnos que no se realizan protocolos completos al momento del abordaje de nuestros pacientes y que es necesario para poder tener un seguimiento y valoración completa de nuestros pacientes. Además de requerir el apoyo con otras especialidades como son genética para determinar las alteraciones genéticas específicas en nuestra población, así como valoración por audiología y nutrición; pero esto requiere de contar con infraestructura y presupuesto en nuestras instituciones para este tipo de enfermedades y evitar complicaciones mayores como la insuficiencia renal crónica con un mayor costo en todas las áreas.

II. ANTECEDENTES DE ACIDOSIS TUBULAR RENAL

El término de acidosis tubular renal (ATR), designa a un grupo de defectos en la reabsorción de bicarbonato y/o en la excreción del ión hidrógeno ^(1,2,3,6). En 1935, Lightwood describió por primera vez estas alteraciones, que fueron confirmadas como integrantes de una enfermedad en 1946 ^(1,2) y, designadas con el término de acidosis tubular renal en 1951 ⁽¹⁾. El síndrome de ATR se caracteriza por una velocidad de filtración glomerular relativamente normal o disminuida ^(1,3), acidosis metabólica hiperclorémica y anión gap plasmático normal ^(1,3,6). La acidosis urémica, en cambio, está caracterizada por acidosis metabólica normo o hipoclorémica con anión gap aumentado y con función glomerular disminuida ⁽¹⁾.

El término de ATR define varios desordenes caracterizados por acidosis metabólica, secundaria a defectos en la reabsorción tubular de bicarbonato (HCO_3) y/o de la excreción urinaria de hidrogeniones (H^+) ^(1,6), la función glomerular es menor o no está afectada.

Todas las formas de ATR presentan acidosis metabólica hiperclorémica, con anión gap normal y son enfermedades crónicas con un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes afectados cuando no son tratados, posiblemente induciendo retardo en el crecimiento, osteoporosis, raquitismo, nefrolitiasis y aún insuficiencia renal.

FISIOLOGIA DE LA ACIDIFICACION RENAL

El riñón humano regula la homeostasis ácido-base por procesos simultáneos de reabsorción de bicarbonato filtrado y la excreción de ácidos fijos, además de amonio ^(1,7).

Soriano circunscribe en dos los procesos de acidificación renal ^(1,6,7,8). El primero consiste en la reabsorción del bicarbonato filtrado, principalmente en el túbulo contorneado proximal; y el segundo, en la excreción de ácidos fijos a través de la titulación de amortiguadores urinarios y de la excreción de amonio, realizados en la nefrona distal; ambos mecanismos son dependientes de la secreción de hidrogeniones ^(1,8, 13).

REABSORCION PROXIMAL DE BICARBONATO

En el túbulo contorneado proximal se reabsorbe del 70 al 90% del bicarbonato filtrado por el riñón ^(1,9). El mecanismo para que el bicarbonato sea reabsorbido consta de varios pasos, ver Figura 1 ⁽²⁸⁾: El primero implica que por acción del cotransportador NHE-3, intercambiador de Na^+ - H^+ localizado en la membrana luminal, se secreta un hidrogenión hacia la membrana luminal. El hidrogenión secretado reacciona con el bicarbonato (HCO_3^-) filtrado, formando ácido carbónico luminal (H_2CO_3). Este es rápidamente disociado por la enzima anhidrasa carbónica tipo IV (CA IV) en bióxido de carbono y agua ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$). El CO_2 luminal difunde al interior de la célula tubular proximal y por acción de la anhidrasa carbónica citoplasmática o tipo II (CA II), se hidrata formando ácido carbónico. Posteriormente, el ácido carbónico se disocia en bicarbonato e hidrogenión por acción de la misma enzima ^(1,3, 6,7,9).

El hidrogenión resultante de esta reacción, es intercambiado por Na^+ a nivel luminal mediante un mecanismo electroneutro, estimulado por la acidosis e inhibido por altas concentraciones de amilorida. El bicarbonato generado es reabsorbido hacia la sangre, a través de la membrana basolateral, por un cotransportador pasivo de sodio y bicarbonato denominado NBC-1 ^(7,8).

El 20% del bicarbonato filtrado restante es absorbido por retrodifusión pasiva a lo largo de la vía paracelular. Además, una fracción sustancial de la reabsorción proximal de bicarbonato es mediada por ATPasa-hidrogenión vacuolar ^(1,7,10,14).

La reabsorción de bicarbonato proximal está influenciada por la concentración luminal de bicarbonato, el índice de flujo renal, el volumen del líquido extracelular, la concentración peritubular de bicarbonato, la presión parcial de bióxido de carbono; los electrólitos: cloro (Cl^-), potasio (K^+), calcio (Ca^+) y fosfato (PO_4^-); la hormona paratiroidea, los glucocorticoides, el tono alfa adrenérgico y la angiotensina II ^(1,8).

La insulina, la hormona tiroidea, el glucagon y la angiotensina II, intensifican la reabsorción de bicarbonato al aumentar la secreción apical de hidrogeniones y el transporte basolateral de bicarbonato.

Los glucocorticoides suelen generar un incremento de la actividad de intercambio de sodio-hidrogeniones, como reacción a la acidosis, debido en parte por el aumento de la traducción e inserción de la proteína NHE-3, además de provocar incremento en los niveles de RNAm del NBC-1 y su actividad en el túbulo proximal.

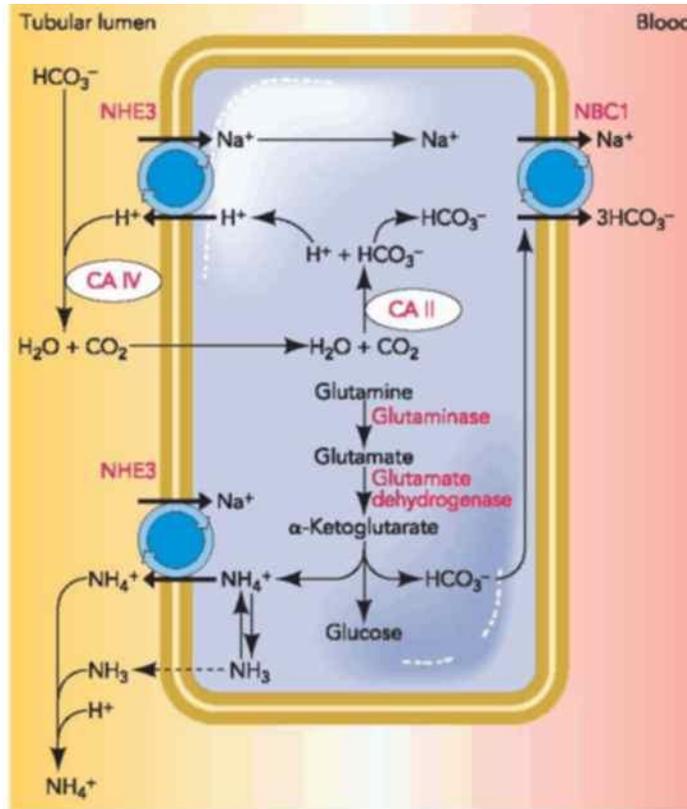


Figura 1. Representación de la reabsorción de bicarbonato (HCO_3^-) en el túbulo contorneado proximal. Los procesos que ocurren son la secreción de hidrogeniones (H^+) en la membrana luminal a través de un intercambiador de sodio - hidrogeniones (NHE-3) y el transporte de bicarbonato en la membrana basolateral a través de un cotransportador de sodio - bicarbonato (NBC-1). La anhidrasa carbónica tipo II (CA II) y la anhidrasa carbónica tipo IV (CA IV) son necesarias para la reabsorción de bicarbonato.

La parathormona en cambio, produce disminución aguda de la reabsorción de bicarbonato mediante la inhibición del cotransportador NHE-3 y por inhibición del cotransporte basolateral de sodio-bicarbonato ⁽⁹⁾.

ACIDIFICACION URINARIA DISTAL

La acidificación urinaria tiene lugar en la nefrona distal mediante tres procesos relacionados:

- 1) Reclamo de la pequeña fracción de bicarbonato filtrado que escapa la reabsorción proximal (10 a 20%).
- 2) titulación del fosfato básico divalente (HPO_4^{2-}), el cual es convertido a forma de ácido monovalente (H_2PO_4^-) o acidez titulable.
- 3) acumulación intraluminal de amoníaco (NH_3), el cual amortigua al H^+ en ión amonio (NH_4^+) que es la forma no difusible ^(1,6,8).

La porción ascendente gruesa del asa de Henle reabsorbe cerca de un 15% de la carga de bicarbonato filtrado, por mecanismos similares al presentado en el túbulo proximal. vgr. a través del intercambiador apical de $\text{Na}^+ - \text{H}^+$. Además participa en el transporte de amoníaco (NH_3).

Túbulo Contorneado Distal y Colector

En el túbulo colector, las células intercaladas están involucradas en la secreción de hidrogenión y bicarbonato (H^+ y HCO_3^-), mientras que las células principales están a cargo de la reabsorción de sodio (Na^+) y secreción de potasio (K^+).

Hay dos tipos de células intercaladas que difieren en función y estructuralmente. Las células alfa-intercaladas alfa (α - IC), responsables de la secreción de hidrogeniones y las células Beta (β) responsables de la secreción de bicarbonato. ^(8, 14). El Mecanismo celular involucrado en la acidificación distal se muestra en la Figura 2 ⁽²⁸⁾.

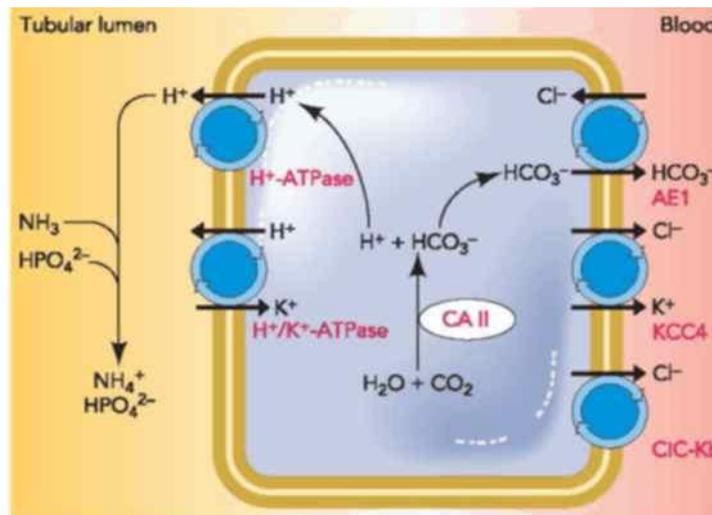


Figura 2. La secreción de hidrogeniones en el túbulo colector cortical. La principal bomba para la secreción de hidrogeniones en las células intercaladas tipo alfa es la ATPasa- H^+ vacuolar. Una ATPasa $\text{H}^+ - \text{K}^+$ involucrada en la secreción de hidrogeniones. El bicarbonato formado intracelularmente deja la célula a través del intercambiador $\text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$ (AE1). La anhidrasa carbónica II (CA II) es necesaria para la secreción de hidrogenión. En la célula alfa intercalada, el papel exacto del cotransportador KCC4 de K^+ / Cl^- , el transportador CIC-Kb de Cl^- y la ATPasa de H^+ / K^+ permanecen especulativo en el riñón humano.

La principal bomba para la secreción de hidrogeniones en las células intercaladas tipo alfa es la ATPasa-H⁺ vacuolar ^(1,3,8), pero es también altamente influenciada por la electronegatividad luminal causada por el transporte activo de sodio (Na⁺) que tiene lugar en las células principales.

La ATPasa-H⁺ vacuolar (ATPasa-H⁺-V) es una de las enzimas más fundamentales dentro de la naturaleza. Su función principal es transferir protones dependientes de ATP ⁽⁸⁾. La isoforma B1 codificada por el gen ATP6B1 el cual está localizado en el cromosoma 2p14 y contiene 14 exones, se encuentra detectada en las células alfa intercaladas de la nefrona distal, placenta y el oído interno ⁽⁸⁾. Ver figura 3 ⁽³⁰⁾.

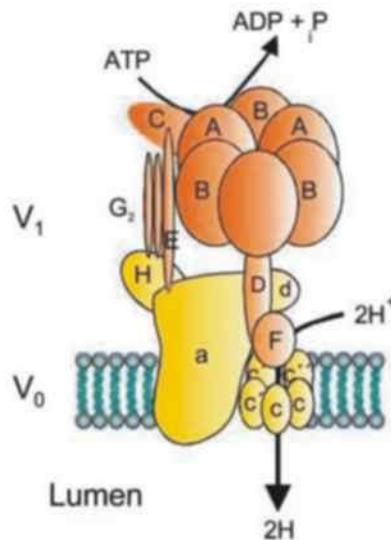


Figura 3. Primer Modelo estructural de la ATPasa de Hidrogeniones vacuolar con sus dos dominios V0 subunidad de membrana con varias isoformas de la subunidad ac (señalado en letras minúsculas) y el dominio V1 subunidad intracelular con varias isomorfias de la subunidad AH (indicado con letras mayúsculas).

Una segunda ATPasa; la ATPasa H⁺-K⁺, está además involucrada en la secreción de hidrogeniones, pero este papel fisiológico está más probablemente relacionado para el K⁺ que para la homeostasis ácido-base.

El bicarbonato formado intracelularmente abandona la célula por medio de un mecanismo que implica intercambio electroneuro Cl⁻-HCO₃⁻, facilitado por un intercambiador de aniones (AE1 o proteína banda 3) ^(1,6,8).

La secreción de hidrogeniones procedente del túbulo colector medular externo, el cuál es el único segmento que no reabsorbe Na^+ o secreta K^+ en quienes la única función es el transporte de H^+ .

Los túbulos colectores medulares son positivos en su luz y los H^+ son secretados por un gradiente electroquímico electrogénico, un proceso independiente de Na^+ modulado por la ATPasa- H^+ vacuolar.

La secreción de hidrogeniones no es inhibida por agentes que bloquen el transporte de Na^+ , pero es influenciada por la aldosterona, a través de mecanismos los cuáles son independientes de entrega de sodio o reabsorción.

Todos los segmentos de los túbulos colectores son muy abundantes en anhidrasa carbónica citosólica o tipo II (AC II), pero la AC unida a la membrana luminal o tipo IV además están presentes en ambos segmentos externos e internos de los túbulos colectores medulares. La AC IV juega un papel importante en la absorción de bicarbonato en este segmento.

La acidificación urinaria está influenciada por el pH sanguíneo, la presión parcial de bióxido de carbono (CO_2), el transporte de Na^+ distal y la diferencia potencial transepitelial, aldosterona y del potasio ^(1,8).

La Aldosterona influye en la acidificación distal a través de varios mecanismos. En primer lugar intensificando el transporte de Na^+ en la porción final del túbulo distal y en el túbulo colector cortical, y por ello la diferencia potencial transepitelial que incrementa el potencial negativo luminal y la diferencial a través del epitelio, de esta manera favoreciendo la secreción de ambos H^+ - K^+ .

Esta acción es mediada tempranamente por activación pre-existente de los canales de Na^+ (ENaC) y la bomba (ATPasa Na^+ - K^+), y subsecuentemente ser mediador del incremento en la capacidad global del transporte de las células tubulares renales ^(1,3,8).

La Aldosterona parece ser responsable para la localización específica de los Canales de Na^+ epiteliales en la membrana apical de las células principales de los túbulos distales y colectores corticales ⁽¹⁾, ver figura 4 ⁽⁸⁾.

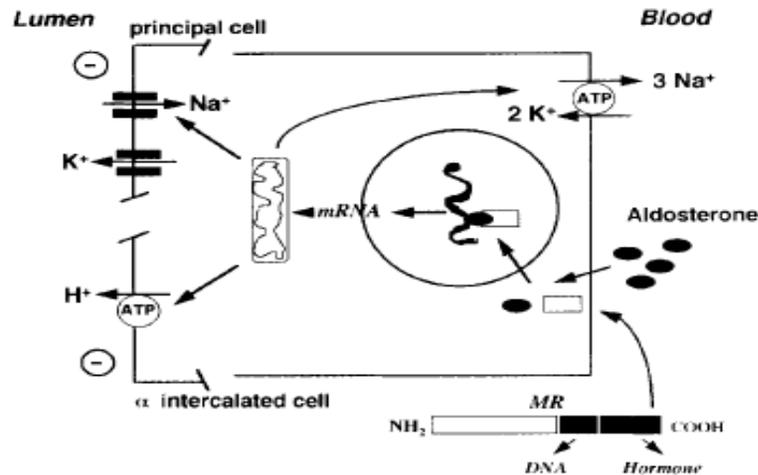


Figura 4. La acción de la aldosterona en túbulo distal y colector cortical. La aldosterona está unida al receptor de mineralocorticoides, aquel entra dentro del núcleo y activa genes específicos. El resultado es la estimulación de la entrada de Na^+ y salida de H^+ y K^+ en la membrana luminal, y la entrada de K^+ y salida de Na^+ en la membrana basolateral.

Los canales epiteliales de Sodio (ENaC) está formado por tres subunidades de proteínas (alfa (α), beta (β), y gamma (γ)) tienen dos terminales citosolicas cortas, dos dominios transmembrana y largas aspas extracelulares. La subunidad alfa parece ser necesario para el montaje o la función de todo el complejo.

Las tres subunidades ENaC son homólogas entre sí y tienen aproximadamente el 35% de aminoácidos idénticos. Hay una topología de la membrana posible del complejo heterotetramérico formado por 2 subunidades alfa, 1 beta, y 1 sub-unidad gamma, ya que este complejo mantiene una sensibilidad alta a la amilorida y poros muy selectivos al sodio.

Los ENaC no solo están presentes en el riñón sino que también en otros órganos tales como pulmón, colon, glándulas exocrinas, piel y en el folículo piloso. Ambos genes que codifican la subunidad Beta (SNCC1B) y la Subunidad gamma (SNCC1G) están localizados en el cromosoma 16p12, mientras que el gen que codifica la subunidad alfa (SNCC1A) está localizado en el cromosoma 12p13. Ver figura 5⁽⁸⁾.

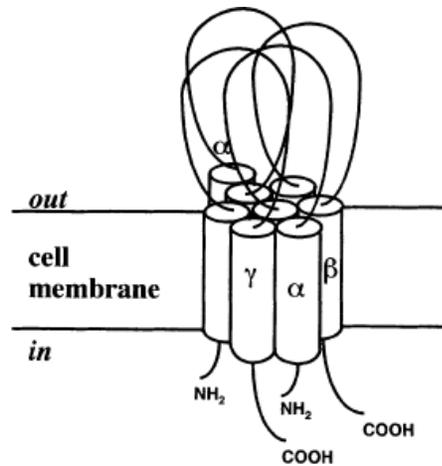


Figura 5. Topología de la membrana de los Canales Epiteliales de Na^+ . El modelo propuesto es una estructura heterotetramérica formada por dos subunidades alfa y una subunidad Beta y una subunidad gamma. Cada subunidad está formada por dos dominios que abarcan la membrana, una lar asa extracelular grande y dos terminales citoplasmáticas amino y carboxilo.

La Aldosterona también incrementa la actividad de la ATPasa-H^+ en los túbulos colectores corticales y medulares, un efecto que es independiente de la concentración plasmática de potasio. Sin embargo, la estimulación de H^+ , ATPasa-K , que es también observado con los excesos de aldosterona, dependen predominantemente de un estímulo ejercido por la hipokalemia acompañante. La Aldosterona también afecta la excreción de amonio (NH_4), al incrementar la síntesis de amoniaco (NH_3) ambas tanto la acción directa y como consecuencia de cambios simultáneos en la homeostasis de K^+ ⁽⁸⁾.

La aldosterona aumenta la reabsorción de sodio, y la excreción de potasio y del ión hidrógeno en el túbulo distal. La aldosterona se produce en la zona glomerular de la corteza suprarrenal, es la principal hormona mineralocorticoide; regula el volumen extracelular y controla la homeostasis del potasio en el líquido extracelular.

EXCRECIÓN DE AMONIO

La excreción urinaria de amonio (NH_4^+) representa alrededor de dos tercios de la excreción de ácido neta, que puede aumentar en casos de carga ácida ⁽⁹⁾. Una segunda función principal de las células tubulares proximales es la formación de amoniaco (NH_3) a partir de la glutamina, una reacción en todo caso limitada por la enzima glutaminasa y carboxilasa de piruvato. La acidosis crónica sobre regula la actividad de ambas enzimas ⁽⁸⁾. Ver Figura 1.

La Absorción de amonio en la membrana apical del asa de Henle ocurre por sustitución del potasio (K^+) ambos por el sistema cotransportador de Na^+ , K^+ -

2Cl y el sistema presentador de K^+H^+ . La porción ascendente delgada medular tiene baja permeabilidad al amoníaco (NH_3^+), limitando la retrodifusión.

El gradiente de concentración medular de amonio (NH_4) son generados y amplificados por mecanismo de multiplicación de contracorriente a través de la secreción de amonio (NH_4^+) dentro del túbulo proximal y posiblemente dentro de la porción descendente delgada del asa de Henle. La acumulación de NH_3 en el intersticio medular incrementa la fuerza de conducción para la entrada por difusión de NH_3 dentro del túbulo colector, un proceso facilitado por la alta acidificación del líquido tubular a este nivel.

La anomalías en estos procesos complejos de síntesis y de transporte de NH_3/NH_4^+ puede conducir a un daño en la acidificación urinaria distal ⁽¹⁾.

La excreción urinaria de amonio (NH_4^+) depende del metabolismo de la glutamina, cuya desaminación completa origina dos iones de NH_4^+ y el metabolismo completo del esqueleto produce dos iones de bicarbonato (HCO_3^-). Por consiguiente el metabolismo de la glutamina produce NH_4^+ , que se excreta en la orina, y HCO_3^- , que se devuelve a la sangre ⁽⁹⁾.

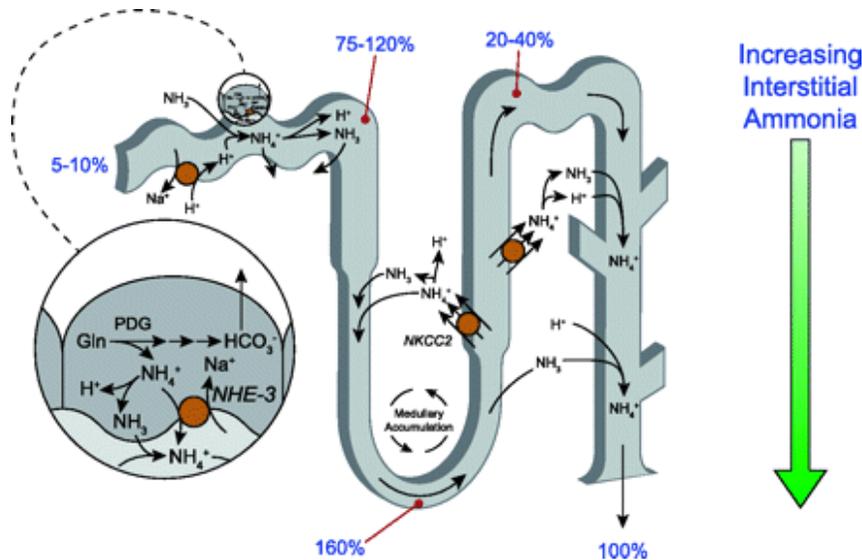


Fig. 6. Transporte del Amoníaco a lo largo de los diversos segmentos del epitelio renal. El amoníaco es principalmente producido en el túbulo proximal, por el metabolismo de la glutamina que ocurre principalmente en la mitocondria. Es preferencialmente secretado dentro del fluido luminal a través de mecanismos que involucran el intercambio Na^+ / NH_4^+ mediado por el cotransportador $NHE-3$. El transporte del ión amonio por canales de K^+ inhibidos por Ba^{2+} y una vía de transporte de amoníaco NH_3 no característica. El amoníaco es reabsorbido por la rama ascendente gruesa del asa de Henle a través de un proceso principal que involucra al cotransportador $K^+ . 2Cl^-$ ($NKCC2$) que median la reabsorción del ión amonio NH_4^+ . El reciclaje de la secreción de amoníaco a través de la rama descendente delgada del asa de Henle resultante en una liberación de amoníaco de retorno al asa de Henle que excede el amoníaco total excretado. La reabsorción del ión amonio NH_4^+ en la rama gruesa ascendente del asa de Henle, resulta en una liberación total de amoníaco para los segmentos distales de la nefrona que representa solo una minoría del total de amoníaco excretado. La secreción de amoníaco en el túbulo colector involucra la secreción paralela de H^+ y secreción de amoníaco NH_3 . Los números en azul reflejan una proporción del amoníaco urinario total liberado en los diferentes sitios.

CLASIFICACION DE LOS DEFECTOS DE ACIDIFICACION RENAL

Basados en la clínica y en fisiopatología la ATR se ha clasificado en las siguientes categorías: ATR proximal o tipo 2, ATR distal o tipo 1, ATR hiperkalemica o tipo 4 y ATR mixta o tipo 3^(1,6). Esta clasificación tiene la desventaja de no dar una idea clara de los procesos de excreción de los ácidos renales y por lo tanto subordina a los mecanismos celulares defectuosos⁽³⁾. La ATR clínicamente puede ocurrir con acidosis metabólica hiperclorémica con hipokalemia o hiperkalemia Ver Tabla 1⁽⁶⁾.

Tabla 1. Clasificación Fisiopatológica de la ATR	
Tipo	Fisiopatología
ATR Proximal tipo 2	Defecto en la reabsorción proximal de HCO_3^-
Aislada	Defecto aislado en la reabsorción proximal de HCO_3^-
Asociada con otros defectos tubulares	Defectos Múltiples en la reabsorción tubular proximal (Síndrome de Fanconi)
ATR Distal tipo 1	Daño en la secreción distal de H^+
Defecto secretorio (ATR distal Clásica)	Daño en la bomba de H^+
Defecto de Gradiente	Incremento de la secreción de salida de H^+
Defecto dependiente de voltaje	Reducción de la electronegatividad luminal
Defecto dependiente de flujo	La acidificación distal está intacta pero reducida la habilidad para incrementar PCO_2 durante la alcalinidad urinaria
ATR Mixta o combinada proximal y distal o tipo 3	Daño en la secreción distal de H^+ asociado con daño en la reabsorción de HCO_3^-
ATR distal con pérdida de HCO_3^- en infantes y niños	Falla permanente de la bomba de H^+ asociada con defecto transitorio en la reabsorción proximal de HCO_3^-
ATR Hiperkalemica o tipo 4	Acidificación distal intacta pero daño en la amoniogenesis

Los defectos en la reabsorción proximal de bicarbonato o en la secreción ácida distal incrementan los síndromes clínicos de ATR proximal o distal. La ATR distal o tipo 1 y la proximal o tipo 2 están frecuentemente asociadas con hipokalemia. En contraste con una disfunción generalizada, la cual puede estar asociada con hipoaldosteronismo o resistencia a la aldosterona, usualmente se ha visto asociado con hiperkalemia. Finalmente la ATR puede ocurrir en pacientes con insuficiencia renal asociado con potasio sérico normal⁽¹⁾.

La ATR pueden ser primarias originadas por defectos genéticos en los mecanismos de transporte tubular o secundarias a enfermedades sistémicas o reacciones adversas a medicamentos. Las condiciones familiares manifiestan diferentes patrones de herencia. La ATR distal (ATRd) puede ser transmitida con rasgos autosómicos dominantes o recesiva, Mientras que la ATR proximal (ATRp) usualmente ocurre como una enfermedad autosómica recesiva⁽⁸⁾

Avances recientes en la biología molecular ha permitido un mejor conocimiento de los síndromes hereditarios (ver Tabla 2) ⁽⁸⁾.

Tabla 2: Genética de la Acidosis Tubular Renal Primaria

SINDROME	Localización		Producto Genético
	Genética	Símbolo de locus	
ATR proximal Primaria (tipo2) autosómica dominante autosómica recesiva con anormalidades oculares	?	?	?
Transitoria del lactante menor	-	-	NBC-1 NHE-3 o Inmunitaria?
ATR distal Primaria (tipo1) autosómica dominante	17q21-22	SLC4A1	AE1
autosómica recesiva con sordera (rdATR1)	2p13	ATP6B1	ATPasa de H+ subunidad B1
autosómica recesiva sin sordera (rdATR2)	7q33-34	ATP6N1B	ATPasa de H+ subunidad 116-KD
Acidosis mixta autosómica recesiva con osteopetrosis (tipo3)	8q22	CA2	CA II
ATR distal con hiperkalemia (tipo4) pseudohipoaldosteronismo tipo 1 forma renal autosómica dominante	4q31.1	MLR	MC
Forma afecta a Múltiples órganos autosómica recesiva	16p12 12p13	SNCC1B, SCNN1G SNCC1A	ENaC beta y gama ENaC alfa
Hiperkalemia infancia temprana pseudohipoaldosteronismo tipo 2 (Síndrome de Gordon)	- 12p13.3 17p11-q21	- WNK1 WNK4	MC o Inmunidad WNK1cinasas WNK4 cinasas

NBC-1, cotransportador de HCO_3^- Na^+ ; NHE-3, intercambiador de H^+ - Na^+ ; AE1, intercambiador de Cl^- - HCO_3^- ; ENaC, canal epitelial de Na^+ ; MC, receptor Mineralocorticoide. CA Carbonic Anhydrase.

ACIDOSIS TUBULAR RENAL PROXIMAL o TIPO 2

Es causada por deterioro de la reabsorción de HCO_3^- en el túbulo proximal está caracterizado por disminución del umbral renal de bicarbonato, el cual normalmente está situado entre 22 mmol/L en los infantes y 26 mmol/L en niños mayores y en adultos ^(1,5). Los mecanismos de acidificación renal están intactos y en cuanto a las concentraciones de bicarbonato plasmático están disminuidas, y estos pacientes podrían tener un pH Urinario inferior a 5.5 y excretan cantidades adecuadas de amonio (NH_4^+) ^(1,5,8,9). Sin embargo cuando las concentraciones de HCO_3^- se normalizan por la administración de la terapia alcalina, la nefrona distal no es capaz de manejar la grande entrega de bicarbonato. Por consecuencia, la orina es altamente alcalina y contiene una gran fracción excretada del bicarbonato filtrado ($\text{FeHCO}_3 >10$ al 15%) ^(1,5).

En niños la ATR proximal se puede asociar a síndrome de Fanconi (el cual se caracteriza por glucosuria, fosfaturia, hipofosfatemia, hipercitraturia, aminoaciduria y acidosis tubular renal proximal) y suele ser secundaria a diversas formas como son la cistinosis, tirosinemia, etc. ⁽⁸⁾. En general se considera que la ATR idiopática y la secundaria al uso de ifosfamida y la asociada a cistinosis son las causas más habituales en niños. Las dos causas más frecuentes en los adultos son el mieloma múltiple, en el que el aumento en la excreción de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas lesiona el epitelio del túbulo proximal, y el uso de inhibidores de anhidrasa carbónica ⁽⁹⁾.

La ATR proximal puede presentarse como una entidad primaria o aislada o estar acompañada de otros defectos tubulares proximales. Puede ser de origen hereditario o Secundaria a la administración de fármacos y toxinas o estar asociado con número de enfermedades variables. Ver Tabla 3 ⁽¹⁾.

Tabla 3: Causas de Acidosis Tubular Renal Proximal (tipo2)

- I. ATR proximal aislada
 - 1. Hereditaria (persistente)
 - a) autosómica dominante
 - b) autosómica recesiva asociada con retardo mental y anormalidades oculares
 - 2. Esporádica (transitoria de la infancia)
 - II. ATR proximal secundaria
 - 1. En el contexto de Síndrome de Fanconi (cistinosis, galactosemia, intolerancia a la fructosa, tirosinemia, enfermedad de Wilson, Síndrome de Lowe, leucodistrofia metacromática, mieloma múltiple, enfermedad de cadenas ligeras)
 - 2. Toxinas y drogas (acetazolamida, tetraciclina, aminoglucósidos, Valproato, 6-mercaptopurina, estreptomina, ifosfamida, mercurio, cadmio)
 - 3. Asociado a otras entidades clínicas (deficiencia de vitamina D, hiperparatiroidismo, hipocapnia crónica, síndrome de Leigh, cardiopatía congénita cianógena, enfermedad quística medular, síndrome de Alport, Síndrome Nefrótico corticorre-sistente, trasplante renal, Amiloidosis y nefrolitiasis recurrente)
-

En años recientes los avances en mecanismos subcelulares involucrados en el intercambio en el transporte de Bicarbonato (HCO_3^-) e hidrogeniones (H^+). La aplicación de técnicas de biología molecular nos ha abierto una nueva perspectiva del entendimiento de la fisiopatología de los casos heredados de ATR ^(1,8).

Las Mutaciones de los genes SLC4A4, que codifica el cotransportador sodio-bicarbonato ($\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$) (NBC-1) localizado en el cromosoma 4p21; han sido halladas en la ATR proximal con anormalidades oculares ^(8,14,15).

La causa más común de ATR proximal en los niños es secundaria a síndrome de Fanconi; entre los medicamentos que lo causan están la gentamicina, cisplatino, ifosfamida y valproato sódico. También puede ser consecuencia de una enfermedad renal primaria hereditaria o esporádica.

La ATR proximal resultado del Síndrome de Fanconi es con frecuencia parte de un síndrome sistémico, los patrones son comúnmente autosómicos recesivos. Algunos de estos trastornos son cistinosis, tirosinemia, síndrome de Fanconi-Bikel y otros. Ver Tabla 4 ⁽¹¹⁾.

Tabla 4: Mapeo Cromosómica del Síndrome de Fanconi Hereditario		
SÍNDROME DE FANCONI HEREDITARIO	GENE	MAPEO CROMOSOMICO
Autosómico recesivo	SLC4A4	4q21
Síndrome de Dent's	CLCN5	Xp11.22
Cistinosis	SLC3A1 SLC7A9	2p21 19p13.1
Tirosinemia tipo 1	FAH gen	15q23-q25
Galactosemia	GALT gen	9p13
Enfermedad de Wilson's	ATP7B	13q14.3-q21.1

La ATR proximal no relacionada con el síndrome de Fanconi es una enfermedad rara y puede ser esporádica; autosómica dominante o recesiva. Los desordenes recesivos se asocian con anormalidades oculares, a menudo cursan con retraso mental. Otras características son baja estatura, defectos en el esmalte dental, pancreatitis y calcificación del ganglio basal.

Las mutaciones que codifican el NBC-1, el gen SLC4A4 asignado al cromosoma 4p21, causan ATR proximal. Otras formas hereditarias de ATR proximal es la resultante de una mutación en el gen CA2 que codifica a la anhidrasa carbónica II (CA II), localizado en el cromosoma 8q22; debido a la localización de la CAII cursa con algunos componentes de ATR mixta y en términos clínicos presenta osteopetrosis, calcificaciones cerebrales y diferentes niveles de retraso mental ⁽¹¹⁾.

La ATR proximal autosómica dominante fue descrita en una gran familia de Costa Rica, que presentaron retraso en el crecimiento y osteomalacia, no se detecto ninguna mutación en los genes conocidos hasta el momento.

El retraso en el crecimiento es un hallazgo clínico prominente en niños. Raquitismo y osteomalacia nunca se observan a menos que la hipofosfatemia este presente como ocurre en el síndrome de Fanconi, Nefrocalcinosis y urolitiasis son también infrecuentes, aún en situaciones en que la hipercalciuria está presente. La hipopotasemia y síntomas relacionados son además restringidos a con el síndrome de Fanconi.

ACIDOSIS TUBULAR RENAL DISTAL (CLASICA) o TIPO 1

La ATR distal o tipo 1, es causada por alteración de cualquiera de los pasos implicados en el mecanismo de acidificación renal distal ⁽¹⁾ el resultado es el compromiso en la secreción del ión hidrógeno (H^+) e incapacidad para acidificar la orina. De aquí que el pH urinario es siempre alto (>6.0), al igual que el anión gap urinario. El daño en la secreción de amonio (NH_4) es secundario a este defecto.

En niños, la ATR distal es casi siempre observada como una entidad primaria ^(1,8) heredada con patrón autosómico dominante o recesivo ⁽⁸⁾, o puede ser observada esporádicamente ⁽¹⁾. En los adultos la ATR distal es generalmente adquirida y es frecuentemente vista en el contexto de una enfermedad mediada inmunológica ⁽⁸⁾. Ver en la tabla 5: causas de ATR distal ⁽¹⁾.

En general la reabsorción de bicarbonato es cuantitativamente normal; sin embargo, como consecuencia de un pH urinario elevado (alcalino), un cierto grado de bicarbonaturia está obligatoriamente presente (La Fracción Excretada de Bicarbonato: $FeHCO_3 < 5\%$ de la carga filtrada) ^(1,6).

Son cuatro los mecanismos están potencialmente involucrados en la patogénesis de la ATR distal:

1. defecto secretor: un defecto o una ausencia parcial de la bomba de protones.
2. Defecto de Voltaje: un gradiente eléctrico desfavorable para la secreción de hidrogeniones.
3. Defecto de permeabilidad: difusión retrograda de hidrogeniones
4. Defecto de amoníaco (NH_3): una oferta insuficiente de amoníaco de la nefrona distal

Tabla 5: Causas de ATR distal o Tipo 1 o Clásica

I. ATR distal Primaria

1. Persistente
 - a) forma clásica (esporádica o hereditaria autosómica recesiva y/o dominante.
 - b) con sordera neurosensorial (autosómica recesiva)
 - c) con pérdida de bicarbonato (en infante y en niños)
 - d) ATR distal incompleta

2. Transitoria (en la infancia?)

II. ATR distal Secundaria

1. En el contexto de enfermedades genéticas (osteopetrosis, enfermedad de células asesinas, Síndrome de Ehlers-Danlos, ovalocitosis hereditaria, enfermedad de Wilson, intolerancia a la fructosa hereditaria con nefrocalcinosis, hiperoxaluria primaria tipo 1, deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa-1, hipofosfatemia ligada al X, hiperplasia adrenal congénita)
 2. Desórdenes de calcio (hiperparatiroidismo primario, hipertiroidismo hipercalcémico, intoxicación con vitamina D, hipercalciuria idiopática con nefrocalcinosis, hipomagnesemia familiar-hipercalciuria con nefrocalcinosis)
 3. Síndromes Disproteínicos (Hiper gammaglobulinemia, crioglobulinemia amiloidosis)
 4. Enfermedades Autoinmunes (Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome de Sjögren, hepatitis activa crónica, cirrosis biliar primaria, tiroiditis, alveolitis Artritis reumatoide)
 5. Enfermedades renales (Rechazo de trasplante renal, riñón esponjoso, Nefropatía de Balkan, Nefropatía del reflujo)
 6. Estados hiponatriúricos (Síndrome nefrótico, cirrosis hepática)
 7. Drogas y Toxinas (Anfotericina B, litio, abuso de analgésicos, tolueno, -- Amilorida, trimetopim, pentamidina y vanadium)
-

ATR Distal Secretoria

Se piensa que la disfunción en la bomba de protones de la ATPasa-H⁺ es por la ausencia focal, afectando la capacidad para la secreción de H⁺. Hay evidencia de que la actividad de la ATPasa de H⁺-K⁺ y la bomba de protones electroneutra, también están involucradas en varios tipos de ATR distal. Por años se creyó que la incapacidad para crear y mantener un exceso de gradiente de H⁺ a través de la membrana luminal fue el primer defecto en este desorden; que se manifiesta con un pH urinario elevado, efectivamente con un pH urinario ≥ 5.5 , se encuentra en la mayoría de los casos.

La excreción de amonio es ante todo baja como resultado de la disminución del transporte de amonio (NH₄⁺) en la nefrona distal secundariamente al defecto en la secreción del ión hidrógeno (H⁺), pero puede también resultar del daño al transferir el amoníaco resultando en defectos de concentración concomitante.

Los niveles de K⁺ están reducidos en 30 a 50% de los casos como resultado de un incremento en la secreción distal del K⁺, probablemente mediado por un hiperaldosteronismo secundario y un incremento en la entrega de sodio asociado con acidosis.

Defecto en la Permeabilidad (vía retrograda) o de Gradiente

El clásico ejemplo de defecto (pérdidas retrogradas) está asociado con la anfotericina B, esta droga forma un canal acuoso en los lípidos de la membrana. Originalmente se pensaba que el ión H^+ difunde retrógradamente dentro de las células, dañando la creación de un gradiente suficiente para el transporte del amonio (NH_4). Recientemente algunos argumentan que no es el ión H^+ , pero el ácido carbónico (H_2CO_3) o el bicarbonato (HCO_3) dentro de la luz de este segmento de la nefrona pueden ocasionarlo, se requiere de más estudios para tener en claro la fisiopatología de ésta.

Defecto dependiente de Voltaje

La reabsorción cortical de sodio resultado de la electronegatividad en la luz, facilitando la secreción de Hidrogeniones H^+ . Cuando la reabsorción de sodio está disminuida, un defecto dependiente de voltaje en la secreción de H^+ puede resultar. Ya que la reabsorción de sodio disminuye frecuentemente resulta en una grave depleción de volumen o por medicamentos (amilorida, triamtereno), esto no es un esencialmente un desorden renal que causa la ATR dependiente de voltaje. El pH urinario generalmente es mayor a 5.5 o más alto. La hiperkalemia puede estar presente, desde que la secreción de K^+ es igualmente impedida por la carencia de electronegatividad en luz.

La ATR distal que se presenta después de la desobstrucción de las válvulas uretrales posteriores representa una combinación de ATR distal por defecto en voltaje y en las bombas de protones ATPasa de H^+ , ATPasa H^+-K^+ .

Incapacidad para generar o mantener una diferencia transepitelial negativa en el lumen distal ⁽⁶⁾.

Defecto de la transferencia/ Síntesis de amonio NH_4

Cuando en el túbulo distal es insuficiente la cantidad de amoníaco (NH_3) hay una disposición de iones H^+ , la capacidad de los amortiguadores de fosfato es rápidamente excedida y el pH de la luz cae, inhibiendo la secreción futura de H^+ . La causa puede ser una disminución de la síntesis de amonio (NH_4), así como ocurre con una filtración glomerular disminuida y en algunas formas aisladas de ATR proximal, disminución de la reabsorción de amonio (NH_4), porción ascendente gruesa del asa de Henle, o un impedimento en la transferencia de amoníaco (NH_3) del intersticio al túbulo distal. El daño en recirculación medular o un defecto aislado en la transferencia de reciclado medular de amoníaco al túbulo colector se ha sugerido que juegan un papel en la ATR distal asociada con enfermedades medulares intersticiales.

Las anomalías que pueden causar ATR tipo 1 incluyen, alteración en la secreción de H^+ secundaria a disminución en la actividad ATPasa- H^+ ; incremento en la retrodifusión de H^+ a través del epitelio renal, e incapacidad para generar electronegatividad luminal ⁽¹²⁾.

Las formas hereditarias de la ATR distal tienen tres variantes: autosómica dominante, autosómica recesiva con y sin sordera. Ver tabla 6 ⁽¹¹⁾
 La enfermedad dominante se presenta con mayor apacibilidad en los adolescentes y adultos, y la variante recesiva se produce en la infancia temprana, donde el retraso en el crecimiento es común.

Tabla 6: Mapeo Cromosómico de la ATR Distal			
ATR DISTAL HEREDITARIA	Gen	Localización	Proteína codificada
Autosómica dominante	SLC4A1	17q21-22	Intercambiador AE 1
Autosómica recesiva Con sordera	ATP6V1B1	2q13	Subunidad B1 de ATP asa – H ⁺
Autosómica Recesiva (con preservación de la audición)	ATP6V0A4	7q33-q34	Subunidad a4 isoforma de la ATPasa-H ⁺

Las causas genéticas de ATR distal son causadas por mutaciones en el gen SLC4A1, que codifica el intercambiador de cloro y bicarbonato (Cl⁻-HCO₃⁻) (AE1), en la ATR distal autosómica dominante. En el gen ATP6B1, que codifica la subunidad B1 de la ATPasa-H⁺, en la RTA distal con sordera neurosensorial y en el gen CA2, que codifica la anhidrasa carbonica II (AC II) en la osteopetrosis autosómica recesiva ^(8,15).

Se ha descrito asociación entre sordera y ATR- distal o tipo 1 ^(15,16) los estudios realizados en estos casos, sugieren su transmisión como un carácter autosómico recesivo e incluso, debido a que la mayoría de los casos de ATR-1 hereditaria se acompañan de sordera, su ausencia cuestiona la naturaleza hereditaria de la ATR-1 de estos ⁽⁸⁾, y no hay mejoría después de la administración de la terapia alcalina.

La sordera neurosensorial Karet et al, han recientemente demostrado que tienen una mutación en el gen ATP6B1 que codifica la subunidad B1 de la ATP asa-H⁺. Ellos demostraron que el RNA mensajero del gen ATP6B1 fue expresado en el feto y en la cóclea del adulto humano ⁽⁸⁾. Las células interdental y las células del saco endolinfático tienen ambas ATPasa-H⁺ y el intercambiador de Cl⁻ - HCO₃⁻, y se parecen fielmente a las células intercaladas tipo alfa. La capacidad normal de secreción ácida de estas células es necesaria para mantener pH endolinfático bajo y la función de audición normal ^(1,8). Sin embargo, la función deficiente de la ATPasa H⁺-K⁺ secundaria a la toxicidad por vanadium puede ser la causa de ATR distal hipokalemica ambiental presente en el Noreste de Tailandia ⁽⁸⁾.

La ATR distal ha sido sospechada por la asociación del daño causado por el rechazo crónico del trasplante o por el consumo por largo tiempo de inhibidores de calcineurina. Las tres principales formas descritas en receptores de trasplante renal, es la clásica o tipo Ia, La tipo Ib con hiperkalemia (dependiente de voltage) y la forma mixta o tipo III con perdida adicional de bicarbonato.

Los síndromes de resistencia a la aldosterona con mutaciones en los genes MLR, que codifican los receptores de mineralocorticoides y en los genes SNCC1A, SNCC1B Y SCNN1G, que codifican las subunidades de los canales epiteliales de Na⁺, han sido encontrados en formas dominantes y recesivas de pseudohipoaldosteronismo tipo 1, respectivamente ⁽⁸⁾.

ACIDOSIS TUBULAR RENAL MIXTA O TIPO 3

En algunos de los pacientes, la delimitación entre ATR proximal y distal es difícil establecer por que tienen hallazgos que comparten ambas formas. En estos casos hay una notable reducción en el HCO_3^- filtrado, pero también hay una incapacidad para la acidificación de la orina ^(1,8,10). Este patrón puede ser observado como un fenómeno transitorio en los infantes y niños jóvenes con ATR distal primaria y no representan una entidad genética diferente ⁽¹⁾.

La ATR mixta es también observada como resultado de la deficiencia hereditaria de la Anhidrasa Carbónica II (CA II) o la mutación en el gen que codifica esta enzima (8q22) desarrolla síndrome autosómico recesivo de osteopetrosis que es un desorden autosómico recesivo caracterizado por: ATR, calcificaciones cerebrales y retardo mental ^(1,14,15). La mayoría de los pacientes provienen de África del Norte y Oriente Medio, con casi el 75% de descendencia Árabe. La Osteopetrosis puede explicarse fácilmente por la falla de los osteoclastos para secretar ácidos hasta disolver el mineral óseo ⁽¹⁾.

Los infantes quienes la tienen, defecto en la acidificación tubular renal distal combinado con un defecto en la reabsorción leve de bicarbonato proximal fueron clasificados previamente como ATR tipo 3 o mixta.

Han sido reclasificados como un subtipo de la ATR distal ya que ocurre principalmente en infantes pretérmino ⁽⁵⁾. ATR tipo 3 no es una forma patológica, pero un retraso de maduración tubular renal, principalmente en los bebés prematuros. Este defecto transitorio se resuelve a medida que el niño crece ⁽¹⁰⁾.

ACIDOSIS TUBULAR RENAL HIPERKALEMICA O TIPO 4

El defecto de acidificación es principalmente causado por daño de la amoniogénesis y esta caracterizado por una capacidad normal de acidificación de la orina después de una carga de ácidos asociado a una excreción total subnormal de ácidos debido a una proporción baja en la excreción de amonio (NH_4^+) ^(1,6). La ATR tipo 4 es debido a la deficiencia de aldosterona y/o resistencia tubular a la acción de esta hormona, que resulta en una incapacidad para excretar los iones hidrógeno y potasio ^(5,14,16). La retención de estos iones da lugar a acidosis metabólica sistémica e hiperkalemia ⁽⁵⁾. Por tanto representa una combinación de defecto en el índice secretorio limitado, causada por la ausencia del estímulo directo de la ATPasa de H^+ por la aldosterona y por un defecto de voltaje resultando en una disminución de la reabsorción distal de sodio.

En consecuencia la acidosis metabólica resulta de la alteración en la secreción de hidrógeno y de la disminución en la síntesis de amonio secundaria a la hiperkalemia.

Las causas incluyen varios tipos de Insuficiencia adrenal o pseudohipoaldosteronismo tipo 1 (PAH) 1 debido también a defectos en los receptores de los mineralocorticoides o de los canales epiteliales de calcio, todos caracterizados por pérdida de sal e hipotensión ⁽¹⁴⁾. La deficiencia de la Aldosterona puede resultar del síndrome adrogenital congénito y/o resistencia a la aldosterona que puede presentarse a la liberación de la válvula uretral posterior o de la hiperplasia prostática ⁽⁵⁾.

ATR hiperkalemia de origen hereditario es más frecuentemente observado en niños con pseudohipoaldosteronismo primario tipo 1, que se caracteriza por pérdida de sal, hiperkalemia y acidosis metabólica en presencia de una marcada actividad de la renina plasmática y concentraciones altas de aldosterona. En las formas autosómica dominante, la resistencia a la aldosterona es limitada al riñón y es secundaria a mutaciones en los genes que codifican los receptores de mineralocorticoides.

ATR hiperkalemica autosómica recesiva, la resistencia a la aldosterona se presenta en diferentes órganos: riñón, colon, pulmón, glándulas salivales y sudoríparas, es ocasionado por mutaciones en los genes que codifican las tres subunidades alfa, beta y gamma que constituyen los canales epiteliales de sodio ⁽¹⁾.

El pseudohipoaldosteronismo primario tipo 2 (Síndrome de Gordon) es un desorden autosómico dominante que se caracteriza por hipertensión arterial, hiperkalemia, acidosis metabólica y supresión de la actividad de la renina plasmática ⁽¹⁾.

En los adultos, la ATR hiperkalemica frecuentemente representa un trastorno adquirido que se observa en el contexto de deficiencia de mineralocorticoides. Cualquiera de los desordenes primario o secundario en pacientes con hiporreninemia con insuficiencia renal moderada como en la nefropatía diabética, lupus eritematoso sistémico y neuropatía por Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (AIDS) ⁽¹⁾.

Además un gran número de drogas pueden dañar la señal del sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS) y causar acidosis metabólica hiperkalemia v.gr.: Inhibidores de la ciclooxigenasa, antagonistas beta adrenérgicos, espironolactona, Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), diuréticos ahorradores de potasio, trimetopim, etc. ^(1,14).

La hiperkalemia se explica tanto por la inhibición del canal medular externo de K^+ (ROMK) y por la disminución de la entrega de Na^+ en el túbulo colector (CD) debido a la absorción mejorada en el túbulo contorneado distal (DCT) ⁽¹⁴⁾.

ATR hiperpotasemica se observa frecuentemente en niños con hipoaldosteronismo o pseudohipoaldosteronismo, ya sea aislada o que aparece en el contexto de daño del parénquima renal crónico. Nefrocalcinosis y litiasis están ausentes de este trastorno y las lesiones óseas se ven sólo en sujetos urémicos ^(1,6).

Las tres principales formas de ATR que han sido descritas en receptores de trasplante renal, son la ATR clásica o tipo 1, la ATR 1b hiperkalemica (dependiente de voltaje) y la ATR tipo III con pérdida adicional de bicarbonato. La Tipo IV es principalmente causada por drogas supresoras del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (RAAS), y así de esta manera, aunque ocurren después de un trasplante, no está directamente asociado a disfunción del aloinjerto ⁽¹⁷⁾.

CUADRO CLINICO

Los hallazgos clínicos de la ATR se caracterizan por retraso en el crecimiento, poliuria y estreñimiento o constipación. Bioquímicamente, se caracteriza por hipopokalemia, acidosis metabólica hiperclorémica ⁽⁵⁾.

En los recién nacidos en general se presentan con características no específicas como retraso en el desarrollo, poliuria, polidipsia, irritabilidad y vómitos recurrentes por la acidosis metabólica. A veces en niños mayores con ATR quien tiene acidosis metabólica por un largo tiempo, el retraso en el crecimiento es notable y puede estar asociado con raquitismo. En los pacientes adultos ocurre osteomalacia en lugar de raquitismo. Una queja común en pacientes de edad avanzada es la debilidad muscular, debido a los efectos neuromusculares de la hipokalemia. Esta disfunción neuromuscular puede presentarse como fatiga, estreñimiento, mialgias, dolor óseo leve e incluso parálisis muscular severa ^(10, 18,19).

Los hallazgos clínicos sobresalientes en la ATR distal incluyen deterioro en el crecimiento, poliuria, hipercalciuria, nefrocalcinosis, litiasis y depleción de potasio.

La progresión de la nefrocalcinosis puede conducir al desarrollo de insuficiencia renal crónica. Si es detectada tempranamente en la vida, la corrección terapéutica de la acidosis por la administración continua de terapia alcalina puede inducir a la reanudación del crecimiento normal, detención de la nefrocalcinosis y preservación de la función renal ^(1,5,8). Las complicaciones pueden disminuir con el tratamiento, excepto la nefrocalcinosis no retroceder fácilmente, incluso con la corrección de la acidosis y el tratamiento con diuréticos, especialmente en pacientes con ATR tipo 1 ⁽¹⁰⁾.

La pérdida de Bicarbonato y de sodio generan contracción del volumen extracelular dando lugar a hiperaldosteronismo y la consiguiente pérdida de potasio se manifiesta como debilidad muscular (incluyendo el estreñimiento) y la falta de la capacidad de concentración renal (poliuria) ⁽⁵⁾.

Una fracción importante de ATR distal autosómica recesiva esporádica pueden desarrollar sordera neurosensorial (rdATR1). Existe una gran variación en la presentación de la sordera, desde el nacimiento hasta finales de la infancia. La ATR distal autosómica recesiva esporádica sin sordera neurosensorial (rdRTA2) es la forma primaria más frecuentemente encontrada⁽¹⁾. La ATR distal autosómica recesiva a menudo se presentan en la infancia, mientras que la ATR distal autosómica dominante no se presenta hasta la adolescencia o en adulto joven⁽⁷⁾.

El término de ATR distal (ATRd) Incompleto ha sido de propuesto para designar a los pacientes con nefrocalcinosis y /o urolitiasis pero sin acidosis metabólica. Aunque estos pacientes no pueden acidificar la orina, el índice elevado de excreción de amonio (NH_4^+) compensa su excreción limitada de acidez titulable⁽¹⁾.

Raquitismo puede presentarse en un tipo de ATR distal o clásica, aunque esto es más frecuente en asociación con ATR proximal resultado del síndrome de Fanconi. Un subgrupo de los niños se presentan con ATR en el curso de la insuficiencia suprarrenal (deficiencia de aldosterona o la resistencia tubular) con signos de depleción de volumen⁽¹⁹⁾.

La pérdida urinaria de sodio y la retención de potasio en la ATR tipo 4 dar lugar a la pérdida de volumen resultando en hipoaldosteronismo (hiperplasia suprarrenal congénita) o la resistencia a la aldosterona (pseudohipoaldosteronismo en los infantes, post-uropatía obstructiva después de cualquier edad). Nefrocalcinosis y nefrolitiasis son poco frecuentes debido a la alta excreción citrato quelante del calcio⁽¹⁰⁾.

La Nefrocalcinosis es frecuentemente asociada con ATR distal. Algunos casos de nefrocalcinosis han sido reportados en el primer mes de vida⁽²⁰⁾. El primer caso de nefrocalcinosis en ATR distal fue visto en recién nacido de tres semanas⁽⁵⁾. La hipercalcemia en los recién nacidos con ATR se debe probablemente a sobrecarga de calcio secundaria a la disolución del hueso inducida por la acidosis⁽²⁰⁾.

La Nefrocalcinosis que históricamente fue un hallazgo en la ATR distal se ha vuelto rara, con el reconocimiento y la implementación temprana de la terapia con álcali adecuado⁽¹⁹⁾.

La nefrocalcinosis puede no tener síntomas específicos renales, pero progresa en silencio a insuficiencia renal crónica, sólo con proteinuria, hematuria microscópica, hipercalciuria y la falta de crecimiento sirven como pistas para el diagnóstico de ATR⁽¹⁰⁾.

Los síntomas de la ATR proximal o tipo 2 característicos incluyen retardo en el crecimiento y en el desarrollo y vomito recurrente⁽¹⁹⁾. La forma primaria transitoria se observa en lactantes y presentan un carácter esporádico, no hereditario.

Se manifiestan por un retraso en el crecimiento y vómitos persistentes, que responden al tratamiento alcalino y que desaparecen a los pocos años de evolución. Las formas primarias permanentes pueden ser autosómica dominante se manifiestan con retraso en el crecimiento sin otras anomalías asociadas. ATR proximal autosómica recesiva en el que el retraso en el crecimiento se acompaña de retraso mental y anomalías oculares (nistagmo, catarata, opacidad corneal, glaucoma) ⁽¹⁸⁾. El raquitismo y la osteomalacia no se observan a menos que la hipofosfatemia se presente secundaria al síndrome de Fanconi. La Nefrocalcinosis o la litiasis urinaria son también infrecuentes, incluso en situaciones en las que la hipercalciuria este presente ⁽¹⁾.

Las manifestaciones clínicas de la ATR proximal asociada a síndrome de Fanconi están determinadas por la pérdida de fosfatos, la acidosis metabólica y la poliuria condicionando el cuadro típico de retraso de crecimiento y raquitismo resistente a la vitamina D. En la Galactosemia y Citopatías mitocondriales, el inicio puede ser en los primeros días de vida; en la Cistinosis suele aparecer en los primeros 6 meses. La poliuria puede condicionar deshidratación. La hipokalemia y la pérdida de carnitina condicionar debilidad muscular y estreñimiento. La acidosis metabólica puede cursar con anorexia y vómitos intermitentes. La hipofosfatemia y el déficit en la producción de vitamina D 3 son los responsables de los signos de raquitismo: rosario raquítrico, abombamiento frontal, craneotabes, dolores óseos y fracturas patológicas ⁽¹⁸⁾.

Los síntomas al diagnóstico pueden ser inespecíficos y condicionar retraso diagnóstico hasta en la mitad de los casos ⁽²¹⁾

DIAGNÓSTICO

En general se sospecha de un síndrome de ATR cuando la acidosis metabólica se acompaña de un anión gap plasmático normal de 8 ± 16 mmol/l con hipercloremia. Posteriormente debe prestarse atención al anión gap urinario; es decir cuando un paciente la concentración urinaria de cloro es mayor a la suma de las concentraciones de sodio + potasio (anión gap urinario negativo), debe sospecharse una pérdida renal o digestiva de bicarbonato o la administración previa de una sal acidificante ^(1,18). El diagnóstico de ATR proximal se hace evidente al excluir otros trastornos ^(1,18).

Debe asegurarse que la excreción urinaria de sodio es normal para excluir trastornos digestivos ocultos. El diagnóstico definitivo de la ATR proximal se establece mediante la demostración de un pH urinario < 5.5 durante una sobrecarga ácida o espontánea y la presencia de Urinario /sangre $pCO_2 > 20$ mmHg y de una Fracción Excretada de Bicarbonato de $>15\%$ durante una sobrecarga alcalina suficiente para elevar el bicarbonato plasmático a concentraciones normales.

Además requiere del estudio sistemático de otras funciones tubulares proximales como reabsorción tubular de fosfatos, calciuria, citrato de potasio y oxalato de potasio ^(1,5,18).

Cuando una muestra de orina de un paciente con acidosis metabólica con anión gap normal e hiperclorémica tiene un anión gap urinario positivo es ($\text{Cl}^- < \text{Na}^+ + \text{K}^+$) un hiato osmolal por debajo de 100 mmosm/l se debe sospechar un defecto en la acidificación. El siguiente paso diagnóstico se debe medir la concentración plasmática de potasio (K^+). Si el valor de K^+ es normal o está disminuido, la manifestación de la incapacidad para reducir el pH urinario inferior a < 5.5 , ya sea después de la carga de cloruro de amonio (NH_4Cl) o después de la administración de furosemide se establece el diagnóstico de ATR distal. Este diagnóstico se ve apoyado por el hallazgo de un gradiente bajo de pCO_2 urinario-sangre ($< 20\text{mmHg}$) después de la carga de bicarbonato de sodio (NaHCO_3) o la carga de fosfato neutro. En la ATR distal primaria heredada causada por un defecto secretor, la fracción excretada de bicarbonato (FeHCO_3) no es superior al 5% de la carga filtrada.

El hallazgo de un pH urinario > 5.5 después de una carga de NH_4Cl , permitirá la identificación de un pequeño grupo de pacientes con ATR distal con hiperkalemia causada por un defecto de voltaje. La búsqueda de una anomalía en el transporte distal de sodio (Na^+) es obligatorio en estos casos.

Cuando el pH de la orina es inferior a 5.5, el diagnóstico de ATR distal hiperkalemia tipo IV establecido. La presencia de una pérdida de bicarbonato moderada no debe inducir al diagnóstico erróneo de ATR proximal, que se puede excluir por las bajas tasas de excreción ión amonio (NH_4^+).

El trabajo diagnóstico siempre debe incluir la búsqueda de nefrocalcinosis por ecografía renal y la medición de la excreción urinaria de calcio y citrato ^(1,5,18). Se debe incluir la determinación de los niveles plasmáticos de renina y de aldosterona y la excreción urinaria de potasio (K^+) tras la administración de furosemida ^(1,5,18)

Adedoyin y cols., encontraron que la gasometría venosa reporta niveles séricos más altos de bicarbonato, en comparación con las pruebas bioquímicas de rutina, lo cual puede reflejar la presencia de amortiguadores eritrocitarios en la muestra de gasometría de sangre total comparada con la muestra sérica utilizando analizadores bioquímicos. Basados en estos datos, propusieron que la medición de bicarbonato en la gasometría venosa es la medición más exacta de bicarbonato que el bicarbonato en las pruebas bioquímicas comunes.

Afirman que, hallar una concentración baja de bicarbonato sérico en una prueba bioquímica de rutina no indica correctamente la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica, por lo que no constituye una prueba de detección temprana de ATR y debe ser reemplazada por una gasometría venosa que provee una medición más exacta de la concentración de bicarbonato sérico ⁽¹⁶⁾.

COMPLICACIONES ALTERACIONES EN EL CRECIMIENTO

La acidosis metabólica crónica ejerce importantes efectos adversos en el metabolismo óseo y el crecimiento esquelético. Esto puede condicionar retraso del crecimiento en niños con acidosis crónica, como los que padecen acidosis tubular renal. Se ha descrito que la acidosis metabólica, puede ser un factor agravante para la mineralización defectuosa del cartílago ⁽²¹⁾.

La ATR distal primaria se asocia con complicaciones importantes en la forma de retraso del crecimiento, la enfermedad ósea, nefrocalcinosis y el desarrollo de insuficiencia renal crónica ⁽²²⁾. Un inicio precoz siempre resulta en un deterioro del crecimiento y se asocia a menudo con lesiones óseas ⁽²¹⁾.

La ATR constituye, además de la insuficiencia renal crónica, la diabetes insípida nefrogénica y la litiasis hipofosfatémica, uno de los cuatro trastornos renales primarios que pueden condicionar alteración en el crecimiento ⁽¹⁶⁾. La acidosis provoca pérdida de nitrógeno, en parte por incremento del índice de degradación proteica en el músculo esquelético, sin incremento en su índice de síntesis proteica.

McSherry y cols reportaron que los niños con ATR muestran secreción atenuada de hormona del crecimiento ^(5, 10); sin embargo, los primeros estudios in vitro que documentan el efecto negativo de la acidosis metabólica crónica sobre el eje endocrino GH/IGF-I (hormona del crecimiento/ factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1) en centros de crecimiento óseo murino, fueron realizados por Green y Maor. Los principales hallazgos fueron: la alteración en la diferenciación celular de los centros de crecimiento óseo expuestos a la acidosis; menor expresión de proteoglicanos específicos de cartílago; resistencia a estas dos hormonas por reducción en la expresión de sus receptores y sobrerregulación en la expresión de IGFBP-2 e IGFBP-4, hormonas inhibidoras de la acción de IGF-1. No obstante, la causa del trastorno del eje HC/IGF-I, no se ha dilucidado ^(5,10).

Caldas evaluó el desarrollo puberal en niños con ATR. Reportó que, si la acidosis permanecía corregida, el desarrollo puberal era normal, permitiendo a estos pacientes llegar a la edad adulta con una estatura media un poco por debajo de la talla blanco; con excepción de los pacientes con raquitismo inicial severo, quienes permanecieron con talla baja ⁽²¹⁾. Sin embargo la talla final está comprometida a pesar del tratamiento adecuado ⁽²²⁾. El patrón de crecimiento en altura y velocidad de crecimiento en nuestro estudio muestra que el crecimiento máximo de captura se produce durante los primeros dos años de tratamiento con una disminución en la velocidad de crecimiento y mayor altura de SDS después ^(21,22).

HIPERCALCIURIA y NEFROCALCINOSIS

Albright y cols. demostraron que la acidosis metabólica induce hipercalciuria y en consecuencia, balance negativo de calcio. Este último es un determinante patogénico alcali-reversible de nefrocalcinosis, nefrolitiasis y osteomalacia. La nefrocalcinosis se asocia frecuentemente con ATR distal ^(5,10)

La acidosis tubular renal puede originar osteoporosis, nefrocalcinosis, raquitismo, y a otros trastornos en la mineralización ósea. La acidosis incrementa la actividad osteoclástica e inhibe la función osteoblástica y la formación ósea ⁽²³⁾. La acidosis metabólica crónica en la ATR distal se ha implicado en la patogénesis de la mayor reabsorción y osteopenia, lo que resulta en una pérdida del contenido de material óseo ⁽²³⁾.

Wrong encontró datos sugestivos de que la acidosis, o algún otro factor estrechamente relacionado con esta, ejerce un efecto inhibitorio sobre la producción neta de $1,25(\text{OH})^2\text{D}$, que al corregirse, permite el incremento en la producción de esta vitamina (24), sin embargo, en el estudio llevado a cabo por Caldas ⁽²¹⁾, sólo 4 de 11 pacientes pediátricos con ATR, tenían niveles de vitamina D, sugiriendo que la acidosis metabólica crónica *per se*, no induce cambios hormonales a pesar de la pérdida excesiva de calcio. El mecanismo exacto por el cual la acidosis de la ATR distal conduce a enfermedad ósea aún no se ha dilucidado ⁽²²⁾.

La osteomalacia y el raquitismo complican la acidosis tubular renal distal en el 20% de los casos. La corrección de la acidosis con tratamiento alcalino generalmente conduce a la resolución de las lesiones óseas aún sin la administración extra de vitamina D o de sus metabolitos.

La acidosis metabólica crónica ejerce importantes efectos adversos en el metabolismo óseo y el crecimiento esquelético. Esto puede condicionar retraso del crecimiento en niños con acidosis crónica, como los que padecen acidosis tubular renal ⁽²¹⁾. La ATR constituye, además de la insuficiencia renal crónica, la diabetes insípida nefrogénica y la litiasis hipofosfatémica, uno de los cuatro trastornos renales primarios que pueden condicionar alteración en el crecimiento ⁽¹⁶⁾.

La acidosis provoca pérdida de nitrógeno, en parte por incremento del índice de degradación proteica en el músculo esquelético, sin incremento en su índice de síntesis proteica.

PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES

Bajpai y cols.⁽³³⁾, sugieren que el diagnóstico y manejo temprano de la hipercalcemia en el paciente pediátrico con ATR es básica en la prevención del desarrollo de calcificación renal progresiva y en el desarrollo de insuficiencia renal crónica. Afirman que un tratamiento adecuado con suplemento de álcalis combinado con diuréticos tiazídicos puede prevenir el desarrollo y empeoramiento de la nefrocalcinosis⁽²²⁾. El riesgo de desarrollo de nefrocalcinosis en la ATR distal incompleta o su progresión hacen que la terapia continuada sea obligatoria⁽²¹⁾.

La prevención de la calcificación renal es esencial para la preservación de la función renal en pacientes con ATR distal primaria; la hipercalcemia fue el único factor que predijo el desarrollo de nefrocalcinosis, sin influencia de la edad al momento del diagnóstico; de ahí la necesidad de una estrecha vigilancia y manejo adecuado de la hipercalcemia.⁽²³⁾

El retraso en el crecimiento de los infantes y de los niños no diagnosticados con ATR, no podría explicarse sobre la base del raquitismo, que describió por primera vez en la ATR por Albright et al.⁽¹⁰⁾. La acidosis metabólica directamente inhibe la secreción de la hormona de crecimiento y la expresión génica en los lugares de destino, son las anomalías que contribuyen a la falta de crecimiento en la acidosis metabólica⁽¹⁰⁾. Se ha documentado que es consecuencia de la acidosis metabólica que genera inhibición en la amplitud de los pulsos y de la secreción total de la misma y de las alteraciones asociadas con la expresión del factor de crecimiento ligado a la insulina (IGF-1)⁽⁵⁾. Carbajo et al demostraron cambios importantes en la morfología de los huesos largos en el cartílago de las ratas con acidosis metabólica sostenida⁽¹⁰⁾.

El Pronóstico: La Velocidad de crecimiento se puede restaurar y prevenir la enfermedad ósea por el tratamiento oportuno y constante. El tratamiento temprano es también necesario para prevenir la nefrocalcinosis, lo que puede llevar a la nefritis intersticial crónica con cicatrización y glomerulosclerosis⁽¹⁹⁾.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento inmediatos es corregir la acidosis metabólica y encontrar la dosis adecuada de mantenimiento del alcalinizante, y los mediatos son mejorar el crecimiento en los niños y prevenir la progresión de la nefrocalcinosis y el desarrollo de insuficiencia renal crónica ⁽¹⁾.

La base del tratamiento es la continua administración de cantidades adecuadas del álcali en la forma de bicarbonato o citrato.

La cantidad del álcali debe compensar la pérdida urinaria de bicarbonato además de la cantidad de ácido generado por el catabolismo de las proteínas y el crecimiento del esqueleto ^(1,5).

La producción de H⁺ en los niño es de (2mmol/kg/día) y en los adultos (1mmol/kg/día), esto es debido a la mayor liberación de H⁺ del hueso durante el proceso de crecimiento ⁽⁵⁾.

Los alcalinizantes más usados son el bicarbonato de sodio, mezclas de bicarbonato de sodio y de potasio y soluciones de citratos ^(1,5). Ver Tabla 7 de las presentaciones de formas magistrales o medicamentos industrializados ⁽²⁴⁾.

La dosis habitual que se requiere es de 3 a 5 mEq/kg/día en la ATR distal y de 10 a 15 mEq/Kg/día en la ATR proximal repartida en 4 dosis. Como regla general, se comienza con una dosis baja, ajustándola cada 3 a 4 días hasta corregir la acidosis metabólica.

Los efectos de la terapia deben ser monitorizados todos los meses para los primeros 6 meses. Una estrecha vigilancia de la concentración de bicarbonato séricos, de la relación calcio/creatinina urinarios y el crecimiento lineal, permite ajustes mejores del medicamento para mantener en el suero niveles de bicarbonato de 22mEq/L y revertir la hipercalcemia. Ecografía renal anual para el control de la nefrocalcinosis ⁽⁵⁾.

El problema principal en niños pequeños es que acepten el alcalinizante. Los padres deben buscar la forma para lograrlo; mezclándolo con agua, juego, leche o solo y decidir cual alcalinizante tolera mejor. Los niños mayores pueden deglutir cápsulas de bicarbonato o citrato de sodio o de potasio en proporciones adecuadas ⁽²⁴⁾.

La ATR distal primaria es una enfermedad permanente, y la terapia debe mantenerse durante toda la vida. Sin embargo el pronóstico es excelente si el diagnóstico se ha realizado a principios de la vida y las cantidades adecuadas de suplementos alcalinos son continuamente administrados. El tratamiento alcalino restablece el crecimiento en niños y previene la progresión de la nefrocalcinosis en todas las edades. Sin embargo, si el tratamiento se retrasa a finales de la infancia o a la edad adulta la progresión a insuficiencia terminal no se puede evitar ⁽¹⁾.

Basado en el argumento de que la secreción de la hormona de crecimiento es máxima durante el sueño y que la corrección óptima de la acidosis metabólica durante este período tendrá un efecto benéfico importante Chan, et al. está a favor de una mayor dosis de bicitra a la hora de acostarse para la ATR distal. Probablemente todos los tipos de ATR puedan beneficiarse de esta estrategia ⁽⁵⁾.

Durante el tratamiento de la ATR proximal, la bicarbonaturia produce pérdidas de sodio y potasio; para evitar se administra 2/3 de bicarbonato de sodio y 1/3 de bicarbonato de potasio. La administración de hidroclotiazida puede facilitar la corrección de la acidosis con dosis menores de alcalinos pero agrava el riesgo de hipofosfatemia en pacientes afectados de síndrome de Fanconi ^(1,18).

El pronóstico en la ATR proximal depende de la etiología subyacente, especialmente en los casos observados en el contexto de síndrome de Fanconi. Sin embargo en los niños con ATR p aislada, el defecto tubular mejora con el tiempo, y la terapia puede ser discontinuada en general de 3 a 5 años de edad. En la ATR proximal el gran desgaste de bicarbonato, el requerimiento de dosis más grandes de álcali y la frecuencia de administración hacen que el cumplimiento sea un problema. El ácido cítrico proporciona el amortiguador ácido que promueve la absorción de calcio. En el organismo, el ácido cítrico se elimina como CO₂ y agua; en tanto que el citrato de sodio se metaboliza a bicarbonato ^(53, 54).

Los mensajes claves con respecto al tratamiento son:

1. El tratamiento de los niños con ATR distal se asocia con mejora en los parámetros del crecimiento, sin embargo la altura final sigue comprometida.
2. Los dos primeros años de la terapia son cruciales y se asocia con mayor mejora en los parámetros de crecimiento
3. El diagnóstico precoz y el manejo de la hipercalcemia es útil en la prevención de la progresión de la calcificación renal y el desarrollo de insuficiencia renal crónica ⁽²¹⁾.

Un Tratamiento es correcto si cumple con los objetivos de evitar la hipokalemia, la hipercalcemia y la hipocitratemia con sus consecuencias, la nefrocalcinosis y la nefrolitiasis, lo que asegura el crecimiento adecuado y previene, la nefrocalcinosis. El Tratamiento y pronóstico de la ATR tipo 4 depende de la causa; pueden requerir tratamiento con fludrocortisona (0.05 A 0.15 mg/m²sc); para revertir la hiperkalemia, restricción en la dieta de potasio; y para aumentar la excreción renal de potasio puede ser requerido el uso de furosemide o clorotiazida ⁽⁵⁾. Los efectos colaterales de la terapia alcalina con citratos, están relacionados frecuentemente con trastornos gastrointestinales: distensión abdominal, diarrea, náusea y dolor abdominal. El citrato de potasio se ha convertido en el más tolerable y beneficioso para evitar la formación de litos; una ventaja de los preparativos de potasio es que pueden prevenir o corregir la hipokalemia; pero hay que tomar en cuenta que también aumentan el pH urinario y esto beneficia la formación de, litos de ácido úrico y cistina ⁽²⁵⁾.

Tabla 7. Presentaciones de Formulas Magistrales o Medicamentos Industrializados	
SOLUCIONES CON CITRATO	
SOLUCION DE SHOL	
Acido cítrico	140 g
Citrato de sodio	98 g
Agua destilada c.b.p.	1000 ml
Contiene 1 mEq de Na/1ml	EL CITRATO SE CONVIERTE A BICARBONATO
Acido cítrico	140g
Citrato de sodio	50g
Citrato de potasio	50g
Agua destilada	1000ml
Contiene 1 mEq de Na, 1 mEq de K y 2 mEq de Bicarbonato	E
BICITRA (solución comercial)	Cada 5 ml contienen:
Acido cítrico	300 mg
Citrato de sodio	500 mg
Cada 1ml contiene 1mEq de base	Na = 1mEq/1ml
SOLUCIONES CON BICARBONATO	
Bicarbonato de sodio	1mEq=84 mg
	1gr equivale a 12 mEq
Bicarbonato de potasio	1mEq= 100mg
	1gr equivale a 10 mEq
Soluciones de Bicarbonato	
Bicarbonato de sodio	43 g
Bicarbonato de potasio	53 g
Agua destilada	500ml
Jarabe de Grosella	Mejora el sabor
Cada ml contiene 1 mEq de bicarbonato de sodio, 1 mEq de bicarbonato de potasio y 2 mEq de bicarbonato	

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Conocer la prevalencia e incidencia de ATR en un periodo de 10 años en el Hospital Infantil de México Federico Gómez debido a que no existen reportes, las principales características clínicas y bioquímicas en pacientes que son referidos a la consulta externa de Nefrología de Nuestra Institución; debido que es un centro de referencia altamente especializado que atiende a la población pediátrica no derechohabiente de cualquier parte de la república y será representativa.

JUSTIFICACION

Debido a que la ATR es una enfermedad crónica con un impacto significativo en el estado de salud de los niños y a que tiene repercusiones no solo en la función de los órganos sino también en el crecimiento y el aspecto psicológico del paciente, es necesario determinar la Incidencia y Prevalencia, ya que no se han realizados reportes en la Institución.

Al conocer la incidencia y prevalencia de la ATR permitirá determinar un presupuesto para este grupo de enfermedad y se evitará un gasto mayor con una complicación como la insuficiencia renal.

Conocer el abordaje diagnóstico que se realiza en la Institución: las características clínicas y bioquímicas, clasificación de la ATR, la detección de complicaciones, tratamiento administrado, de los pacientes en quienes se refirieron a la consulta externa de nefrología con la sospecha de ATR en nuestra Institución.

OBJETIVOS

GENERAL

Conocer la prevalencia y la incidencia; las características clínicas y bioquímicas, la clasificación y presencia de las principales complicaciones asociadas a ATR en pacientes pediátricos que acudieron al Hospital Infantil de México "Federico Gómez" durante el periodo 1996 a 2006.

ESPECIFICOS

1. Clasificar el tipo de ATR en pacientes pediátricos que acudieron al Hospital Infantil de México "Federico Gómez".
2. Conocer las características demográficas, características clínicas y bioquímicas.
3. Identificar las principales complicaciones asociadas a ATR en pacientes pediátricos que acudieron al Hospital Infantil de México "Federico Gómez".
4. Conocer la afección en el crecimiento ponderal de los pacientes y su comportamiento después de iniciado el tratamiento.

METODOLOGIA:

A. Diseño:

Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo.

B. Población en Estudio:

Pacientes Pediátricos que acuden al departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" durante el período Enero de 1996 a Diciembre del 2006, para valoración con sospecha de ATR.

C. Sistema de Captación de la Información:

Se realizó una revisión de los expedientes de pacientes pediátricos quienes fueron valorados por el departamento de nefrología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" con sospecha de ATR, durante el período Enero de 1996 a Diciembre del 2006; a través del programa de captura de estadística con ayuda del censo diario de consulta y mediante los ingresos y egresos de hospitalización o mediante interconsultas.

Los datos fueron capturados en una hoja de recolección de datos diseñada para el estudio que incluía datos demográficos y clínicos, estudios de laboratorio y gabinete, motivo de interconsulta, fecha sospecha, de clasificación y de la última consulta y tratamiento farmacológico. ^{ver anexo 1.}

Para cada paciente se determinó: nombre, número de expediente, sexo, edad, fecha se sospecha y fecha de última consulta, peso en kg, talla en cm. Motivo de interconsulta, CO₂, FeHCO₃, Creatinina, Función Renal (formula de Schwartz) Anión GAP sérico, Anión GAP urinario, Crecimiento (P/T, T/E) y estado nutricional (Waterloo). Índice Calcio/ Creatinina (Ca²⁺/ Cr) o Calciuria de 24 hrs. Ultrasonido Renal.

D. Criterios de Inclusión:

1. Expedientes de Pacientes pediátricos (Recién nacidos a 18 años), de ambos géneros, con diagnóstico de ATR, del departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" durante el periodo Enero 1996 a Diciembre 2006.

E. Criterios de Exclusión:

1. Pacientes en quienes no se confirmó el diagnóstico de ATR.
2. Expedientes de Pacientes quienes acudieron en una sola ocasión a consulta.
3. Expedientes de Pacientes con ATR incompletos.

D. Definición operacional de variables:

Acidosis Metabólica:

Se considera cuando hay disminución del pH (<7.35) y disminución de la concentración de bicarbonato.

Anión Gap Plasmático:

Representa la diferencia que existe entre los cationes y aniones no medibles se calcula de la siguiente manera:

$$\text{AGP} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) \text{ (Normal de 8 a 16 mmol/L)}$$

Anión Gap Urinario (AGU):

Representa la diferencia que existe entre los cationes y aniones no medibles calculada por fórmula; y representa indirectamente 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 e incrementada de ión amonio (NH_4^+), la excreción es baja en los pacientes con ATR, dando resultado positivo, con Cl^- menor a la suma de $\text{Na}^+ + \text{K}^+$.

$$\text{AGU} = (\text{Na}^+ \text{ urinario} + \text{K}^+ \text{ urinario}) - \text{Cl}^- \text{ urinario}$$

$$\text{AGU NEGATIVO} = (\text{Cloro} > \text{Sodio} + \text{Potasio}) \text{ (ATR proximal)}$$

$$\text{AGU POSITIVO} = (\text{Cloro} < \text{Sodio} + \text{Potasio}) \text{ (ATR distal)}$$

Hipercloremia:

Niveles séricos de cloro >107 mEq/L

Tasa de Filtración Glomerular:

Evaluada por fórmula de Schwartz: útil cuando no se puede tomar una muestra de orina con horario; se correlaciona bien con la tasa de filtración glomerular en niños con tamaño corporal relativamente normal.

La Formula para calcular es:

$$\text{GFR (ml/min/1.73m}^2\text{)} = K \text{Talla} / \text{PCr}$$

K= constante de proporcionalidad,

L= talla en centímetros

PCr = creatinina plasmática en mg/100ml

Constante de proporcionalidad para el cálculo de la Tasa de filtración	VALORES DE K
Bajo peso al nacimiento durante el primer año de vida	0.33
Recién nacido a término adecuado peso para la edad gestacional, durante el primer año de vida	0.45
Niños y mujeres adolescentes	0.55
Varones adolescentes	0.70

VALORES NORMALES DE FILTRACION GLOMERULAR		
EDAD	PROMEDIO (ml/min/1.73m ²)	RANGO (ml/min/1.73m ²)
Recién nacidos < 34 semanas de edad gestacional		
2 a 8 días	11	11-15
4 a 28 días	20	15-28
30 a 90 días	50	40-65
Recién nacidos > 34 semanas de edad gestacional		
2 a 8 días	39	17-60
4 a 28 días	47	26-68
30 a 90 días	58	30-86
1 a 6 meses	77	39-114
6 a 12 meses	103	49-157
12 a 19 meses	127	62-191
2 años a adultos	127	89-165

Fracción excretada de Bicarbonato (FeHCO₃):

La Fracción excretada de bicarbonato es un índice para valorar su excreción y la relaciona con la filtración glomerular. Se debe calcular cuando la fracción de bicarbonato se encuentra dentro de parámetros normales.

Se usa la siguiente fórmula:

$$\text{Fe HCO}_3 = \frac{\text{U/P de HCO}_3}{\text{U/P de Creatinina}} \times 100$$

Y de acuerdo al valor calculado se clasifican en ATR proximal , distal o mixta, según los siguientes valores. Se debe calcular

TIIFICACION	Fe HCO ₃
ATR DISTAL	<5 %
ATR MIXTA	5-10%
ATR PROXIMAL	>15%

Calciuria:

Calcio urinario se usa para determinar la presencia de la hipercalcemia se encuentra en la ATR, el diagnóstico se establece como sigue:

1. Orina de 24 hrs calcio >4 mg/kg en 24 hrs (Hipercalcemia)
2. Muestra de orina determina la relación Calcio/creatinina

Proporción Calcio/Creatinina ajustada a la edad.

EDAD	Ca ⁺² / Cr mg/ml percentil 95 para la edad
< 7 meses	0.86
7 meses a 18 meses	0.60
19 meses a 6 años	0.42
Adultos	0.22

Nefrocalcinosis:

Fue diagnosticada con la presencia de calcificaciones difusas de las pirámides renales, mediante ultrasonido renal. Representa una de las complicaciones más serias de la acidosis tubular renal distal y se puede prevenir con la administración de la terapia alcalina temprana; esta permite la corrección de la hipercalcemia e hipocitratemia, disminuyendo la precipitación de calcio en la porción medular del riñón.

La Nefrocalcinosis puede presentarse radiologicamente en los primeros meses de vida , pero puede ser revertida si la terapia adecuada es instituida o administrada. Uno de los indicadores de una adecuada terapia es la excreción de calcio urinario y debe de mantenerse en menos de 2mg/Kg/día. Por lo tanto un tratamiento adecuado con suplementos alcalinos combinado si es requerido, con diuréticos tiazidicos, puede prevenir el desarrollo y la progresión de nefrocalcinosis, al reducir la excreción de calcio.

Hipoacusia

Se determino mediante audiometría completa.

Clasificación de Waterlow (38):

Déficit del peso esperado para la talla y déficit de talla para la edad, en comparación con la percentila 50 de las tablas de la NCHS, según los siguientes grados y categorías:

A. Peso para la Talla:

1. Déficit del 11 al 20%
2. Déficit del 21 al 30%
3. Déficit > al 30%

B. Talla para la edad:

1. Déficit del 6 al 10%
2. Déficit del 11 al 15%
3. Déficit > al 15%

C. Categorías:

1. Normal: peso para la talla, y talla para la edad, sin déficit mayor al 10%.
2. Desnutrición aguda: déficit en peso para la talla, con talla para la edad normal
3. Desnutrición crónica-agudizada: déficit en peso para la talla, con déficit en talla para la edad.
4. Desnutrición crónica compensada: déficit en talla para la edad, con peso para la talla normal.

Obesidad:

Peso para la talla igual o mayor a la percentila 95 según tablas del Centro Nacional para Estadísticas en Salud (NCHS) o con índice de masa corporal superior al percentil 85 para la edad.

RESULTADOS

Características Demográficas

De un total de 40,055 pacientes quienes acudieron a la consulta de nefrología, se revisaron 120 expedientes clínicos de pacientes que acudieron con sospecha de ATR, de ellos el diagnóstico se corroboró en 90 (0.22%). La media de edad fue de 24.8 ± 31.9 meses. La distribución por género fue de 57.8% (52) femenino y 42.2% (38) masculino; con una tasa de 1.4 : 1.

De los 90 pacientes con ATR, se identificaron 48 casos (53.3%) con diagnóstico primario y 42 pacientes (46.6%) con diagnóstico secundario. Otras características se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8. Características demográficas de los pacientes con Acidosis Tubular Renal del Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

Características	Pacientes N=90	Primaria n=48	Secundaria n=42	p
Masculino, n (%)	38 (42.2)	18 (37.5)	20 (47.6)	0.332
Femenino, n (%)	52 (57.8)	30 (62.5)	22(52.4)	
Edad, mediana (rango*)	12 (0-177)	7 (0-69)	21.5 (1-177)	0.004
Peso (kg), media+DE	7.9+5.7	6.33+0.59	9.59+1.05	0.008
Talla (cm), media+DE	70.5+19.9	64.5+2.02	77.3+3.6	0.002

- * Edad en meses

Incidencia y Prevalencia de ATR

La Prevalencia de la ATR en pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez fue de **6.03 por 100,000 habitantes** a nivel hospitalario y de 224.7 por 100 000 habitantes en el departamento de Nefrología, durante el período de enero 1996 a diciembre del 2006 (Tabla 9, Figura 7).

Tabla 9. Prevalencia de Acidosis Tubular Renal en Pacientes Pediátricos del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" durante el período Enero de 1996 a Diciembre del 2006 por 100,000 habitantes

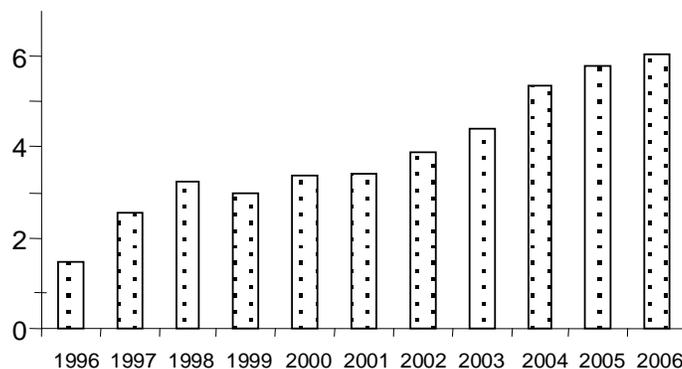
Año	Prevalencia		
	Absoluta	Hospitalaria	Nefrología
1996	2	1,49	99,40
1997	7	2,55	153,21
1998	13	3,23	181,44
1999	16	2,97	153,11
2000	23	3,39	159,15
2001	28	3,42	149,90
2002	37	3,88	159,41
2003	47	4,39	173,57
2004	65	5,38	208,99
2005	78	5,78	222,86
2006	90	6,03	224,69

Tabla 9. Prevalencia de Acidosis Tubular Renal en Pacientes Pediátricos del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” durante el período Enero de 1996 a Diciembre del 2006 por 100,000 habitantes

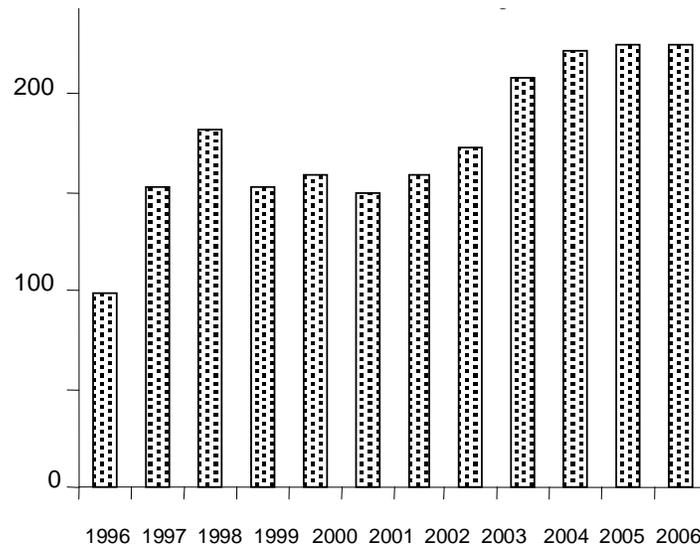
Año	Prevalencia		
	Absoluta	Hospitalaria	Nefrología
1996	2	1,49	99,40
1997	7	2,55	153,21
1998	13	3,23	181,44
1999	16	2,97	153,11
2000	23	3,39	159,15
2001	28	3,42	149,90
2002	37	3,88	159,41
2003	47	4,39	173,57
2004	65	5,38	208,99
2005	78	5,78	222,86
2006	90	6,03	224,69

Figura 7. Prevalencia de Acidosis Tubular Renal en Pacientes Pediátricos del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” durante el período Enero de 1996 a Diciembre del 2006 por 100,000 habitantes

Prevalencia anual de ATR a Nivel Hospitalario



Prevalencia anual de ATR en el Departamento de Nefrología

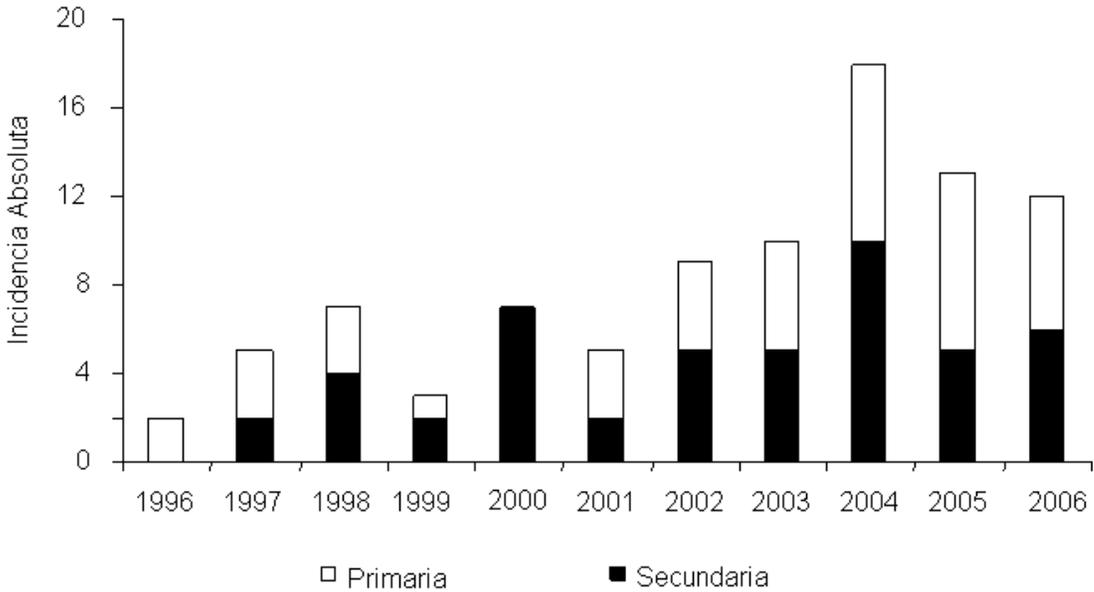


La Incidencia de ATR en el HIM, fue en promedio de 9 casos por año. No hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.352$) en la incidencia de ATR primaria y secundaria por año. En la Tabla 10 y la Figura 8, se muestran las incidencias de ATR por año.

Tabla 10. Incidencia de ATR en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” durante el período Enero de 1996 a Diciembre del 2006 por 100,000 habitantes

	Incidencia		ATR
	Absoluta	Hospitalaria	Nefrología
1996	2	1,49	99,40
1997	5	3,57	195,54
1998	6	4,69	231,12
1999	3	2,20	91,32
2000	7	4,99	174,91
2001	5	3,55	118,29
2002	9	6,77	198,63
2003	10	8,46	258,53
2004	18	13,08	447,32
2005	13	9,22	333,50
2006	12	8,36	237,39
Total	90		

Figura 8. Incidencia Absoluta de Acidosis Tubular Renal en Pacientes Pediátricos del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" durante el período Enero de 1996 a Diciembre del 2006 por 100,000 habitantes.



Motivo de Interconsulta

Los pacientes fueron referidos al servicio de nefrología por un total de 16 causas. Los principales motivos de interconsulta fueron: la acidosis metabólica 70 (77.8%), la falta de crecimiento pondoestatural en 24 (26.7%), la elevación de la creatinina en 6 (6.7%) y la nefrocalcinosis 4 (4.4%). Otros motivos de interconsulta se muestran en la Tabla 11.

Al analizar los motivos de interconsulta de acuerdo a la etiología, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre la ATR primaria y la secundaria.

De los 70 pacientes con acidosis metabólica 13 (18.57%) presentaron falta de crecimiento pondoestatural, 2 (2.86%) elevación de la creatinina y 1 (1.43%) nefrocalcinosis.

Tabla 4. Motivos de Interconsulta al Departamento de Nefrología

Motivo de interconsulta	Total N=90
Acidosis Metabólica	70 (77.8)
Falta de Crecimiento Ponderal	24(26.7)
Elevación de la Creatinina	6 (6.7)
Nefrocalcinosis	4 (4.4)
Hipokalemia	3(3.3)
Hiperkalemia	3(3.3)
Síndrome de Fanconi	2(2.2)
Glucosuria	2(2.2)
Uropatía obstructiva	2(2.2)
Proteinuria	1(1.1)
Acidosis tubular renal	1(1.1)
Hiponatremia	1(1.1)
Hipocalcemia	1(1.1)
Hipernatremia	1(1.1)
Talla baja	1(1.1)
Osteodistrofia renal	1(1.1)

Características Bioquímicas Al Inicio del Diagnóstico de ATR”

Del total de pacientes con ATR se determino al inicio el pH a 47 (52.22%), la media es de 7.38 ± 0.08 . y no se determino** en 43 casos (47.7%). El CO₂T se determino en 90 (100%) pacientes con una media de 16.49. Los electrolitos séricos: Sodio (Na⁺) y Potasio (K⁺) se detectaron en 84 casos (93.3%) y en 6.6% no se determinaron los niveles séricos. El Cloro se encontró una mediana de 109.3 mEq/L que represento 86.6% (n=78) y no se determino en 24.4% (n=22), ver características en tabla 14^a.

Tabla 14^a. Características Bioquímicas al Inicio de la ATR

PARAMETRO BIOQUÍMICO	PACIENTES	VALOR					%
		MEDIA	MEDIANA	MAXIMO	MINIMO		
pH	47/90	7.38±0.08	7.4	7.53	7.16	52.20%	
CO ₂ T	90/90	16.49	16.9	25.7	7.2	100%	
Sodio	84/90	137.8	137.8	150.6	102	93.30%	
Potasio	84/90	4.5	4.4	7.6	2.2	93.90%	
Cloro	78/90	109.39	109.2	126	77.9	86.66%	
Anión gap							
Sérico	78/90	12.09	12	16.5	8	86.66%	
Anión gap							
Urinario	16/90	35.83	25.6	165.6	1.2	17.77%	

Clasificación de Acidosis Tubular Renal

La acidosis tubular renal, se tipificó en base a la Fracción excretada de Bicarbonato (FeHCO₃) en el 68.8% (62) de los pacientes y en el 31.2%(28) restante se consideró sin clasificar. No hubo diferencias significativas en la media de FeHCO₃ de acuerdo a la etiología, Tabla 11.

Tabla 11. Media de FeHCO₃ para la Tipificación de la ATR de acuerdo a la etiología

Tipificación	FeHCO ₃			p
	Pacientes n=62	Primaria n=41	Secundaria n=21	
Distal, n=40	1.93±1.48	1.89±1.59	2.02±1.30	0.805
Mixta, n=11	8.08±1.52	8.15±1.69	7.78±0.48	0.773
Proximal, n=9	18.15±8.87	18.33±10.59	17.93±7.76	0.951
Hiperkalemia, n=2	1.46±1.59	-	1.46±1.59	-

La ATR más frecuente fue la distal en 40 (44.4%) pacientes, la mixta en 11 (12.2%), la proximal en 9 (10%) y la ATR tipo 4 en 2 (2.2%). Se encontraron diferencias significativas ($p=0.001$) en la tipificación de ATR por etiología.

La ATR distal tanto en etiología primaria como secundaria fue la más frecuente (27 vs 13 casos respectivamente) y 28 casos no se pudieron clasificar ver tabla 12.

Tabla 12. Tipificación de la Acidosis Tubular Renal por Etiología

Tipificación	Pacientes N=90	Primaria n=41	Secundaria n=21
Distal	40 (44.4)	27(67.5)	13(32.5)
Mixta	11 (12.2)	9(81.8)	2(18.2)
Proximal	9 (10.0)	5(55.5)	4(44.5)
Hiperkalemia	2 (2.2)	-	2(100)
Sin Clasificar	28 (31.1)	(0)	(0)

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la tipificación de la ATR distribuida por género y etiología, excepto para la ATR distal que predominó niñas con etiología primaria ($p=0.046$), ver tabla 13.

Tabla 13. Tipificación de la Acidosis Tubular Renal por género y etiología

Tipificación	Primaria n=41		Secundaria n=21		P
	Masculino n=17	Femenino N=31	Masculino n=20	Femenino n=22	
Distal	9(33.3)	18(66.6)	9(69.2)	4(30.8)	0.046
Mixta	4(44.4)	5(55.6)	1(50)	1(50)	1.000
Proximal	1(20)	4(80)	1(25)	3(75)	1.000
Hiperkalemia	-	-	1(50)	1(50)	-
Sin Clasificar	-	-	-	-	-

Características bioquímicas al momento de la Tipificación de la ATR Ver tabla 15a y 15b.

Del total de pacientes 41 con etiología primaria al momento de la tipificación en 29 (70.7%) no se determinó **pH sérico** (Distal 22(53.6%), mixta 4(9.75%), proximal 3(7.31%) y la media de pH fue 7.16 ± 0.39 en los 12 (29.2%) pacientes en quienes se les determinó. En la etiología secundaria no se determinó en 19 (90.5%), en la distal 13 (61.9%), mixta 2(9.52%), proximal 4(19.0%). La media de pH 7.5 ± 0.71 en 2 pacientes en quienes se realizó. 28 casos sin clasificar. Es decir en un total de 48 Pacientes de etiología primaria y secundaria que representan 77.41% no se determino el pH sérico.

En 29 (70.73%) pacientes con etiología primaria no se determinó el HCO_3 (Distal 23(56.0%), mixta 4(9.7%), proximal 2(4.9%); la media de HCO_3 fue 22.25 ± 3.23 en los 12 pacientes en quienes se les determinó. En la etiología secundaria no se determinó en 19 (90.5%), en la distal 2 (9.5%), la media de HCO_3 22 ± 4.24 en los 2 pacientes en los que se realizó.

En 1 (2.4%) paciente de etiología primaria del tipo ATR mixta no se determinó el pCO_2 ; la media de PCO_2 en los 40 (97.56%) pacientes restantes fue 19.6 ± 19.9 . En la etiología secundaria se determinó en todos los casos pCO_2 y la media es de 16.12 ± 3.09 en los 21(100%) pacientes.

El **anión gap sérico** no se determinó en 22 (53.6%) pacientes de etiología primaria; de los cuales 13(31.70%) fueron distales, mixta 5 (12.19%), proximal 4(9.75%); la media del anión gap sérico en los 19 (46.3%) pacientes restantes fue 11.10 ± 2.33 . En la etiología secundaria no se determinó en 9 (42.85%); en la distal 5(23.80%), mixta 2(9.52%), tipo 4 en 2 (9.52%). En los 12 (57.14%) pacientes en los que se determinó la media fue de 11.76 ± 3.19 .

Y sin clasificar en los 28 casos, esto debido a que no se alcanzaron los niveles óptimos de bicarbonato sérico para tipificar.

El **anión gap urinario** no se determinó en 35 (85.3%) pacientes de etiología primaria; de los cuales 23(56.0%) fueron distales, mixta 8(19.5%), proximal 4(9.75%). En los 6 (14.6%) pacientes restantes el anión gap urinario fue positivo con una media de 111.3 ± 105.7 . En la etiología secundaria no se determinó en 14 (66.6%) en la distal 8 (38.0%), mixta 2(9.52%), proximal 1(4.76%), ATR tipo 4 en 3(14.28%). En los 7 (33.33%) pacientes en los que se determinó la media es de 128.3 ± 93.55 .

El CO_2T sérico al momento de tipificación es de 22.16 mEq/L promedio de los 62 pacientes que se clasificaron; en 28 pacientes no se realizó la tipificación por no contar con su determinación.

Tabla 15a. Tabla de Características Bioquímicas de ATR primaria al momento de la tipificación

Primaria n=41 Tipificación	Distal n=27	Mixta n=9	Proximal n=5	Hiperkalemia n=0
	7.2(7-8)	7.2(7-8)		
Ph	7.2±0.45 n=5	7.2±0.45 n=5	7.0 n=2	—
HCO ₃	21.6(20-24) 21.6±1.67 N=5	24.4(22-29) 24.4±3.62 n=5	18.5(17-20) 18.5±2.12 n=2	—
pCO ₂	38(28-67) 38±16.37 N=5	37(28-52) 37.2±8.92 n=5	27(26-28) 27±1.41 n=2	—
CO ₂ T	22.65(19-30) 22.65±2.62 N=17	24.8(21-31) 24.83±4.11 n=6	19.6(18-21) 19.6±1.53 n=3	—
Anion Gap sérico	10.93±2.40 N=14	12.25±2.06 n=4	9 n=1	—
Anion Gap urinario	78.5±81.75 N=4	70 n=1	284 n=1	—
K ⁺	4.56(3-7) 4.56±1.03 N=16	4.75(3-6) 4.75±0.71 n=4	4.5 (4-5) 4.5±0.71 n=2	—
Cl ⁻	105(97-111) 105±3.80 N=14	107(98-116) 107±7.53 n=4	102 102 n=1	—

Tabla 15b. Características bioquímicas de ATR secundarias al momento de la tipificación.

Secundaria n=21 Tipificación	Distal n=13	Mixta n=2	Proximal n=4	Hiperkalemia n=2
	7.5(7-8)			
pH	7.5±0.71 n=2	—	—	—
HCO ₃	22(19-25) 22±4.24 n=2	—	—	—
pCO ₂	29.5(28-3) 29.5±2.12 n=2	—	—	—
CO ₂ T	22(18-26) 22±2.5 n=9	—	25.5(24.27) 25.5±21.2 n=2	20.5 20.5±0.70 n=2
Anion Gap sérico	10.55±2.74 n=9	—	13±2.83 n=2	16±1.41 n=1
Anion Gap urinario	134.2±112.7 n=5	—	91 n=1	136 n=1
K ⁺	5.7(3-7) 5.7±1.16 n=10	—	5 (4-6) 5.0±1.14 n=2	6 n=2
Cl ⁻	107.5(102-114) 107.55±4.42 n=9	—	111(107-115) 111±5.66 n=2	106.5(105-108) 106.5±2.12 n=2

Los rangos de los electrolitos no se determinaron en 19 (46.34%) de los pacientes con etiología primaria de K^+ y Cl^- respectivamente. La media de K^+ es de 4.59 ± 1.0 mEq/L y de Cl^- fue de 105.3 ± 4.60 mEq/L. Las concentraciones de K^+ y Cl^- no se determinaron en 11(40.7%) y 13(48.15%) pacientes para la ATR distal; 5 (55.5%) para ambos en la mixta; 3 (60%) y 4 (80%) proximal y 6(12.5%). En la etiología secundaria el K^+ y Cl^- no se determinaron en 28(66.6%) y 29 (69%) respectivamente y en 17 (62.9%) y 18(66.6).76% de los pacientes en la distal, Mixta 9(100%); 3 (60%) respectivamente en la proximal, 1 (25%). La media de K^+ y Cl^- es de 4.9 ± 1.14 mEq/L y de 107.94 ± 2.51 mEq/L.

Función Renal

La velocidad de filtración glomerular se encuentra dentro de parámetros normales en 62 (68.8%) y en 21 (23.3%) hipofiltrando, en 3(3.3%) hiperfiltrando y en 4(4.4%) no se realizó el estudio. En la Tabla 16 a, se muestra el rango de filtración glomerular de acuerdo a los diferentes tipos de acidosis tubular renal.

Tabla 16a. Velocidad de Filtración Glomerular en pacientes con Acidosis Tubular Renal por rango

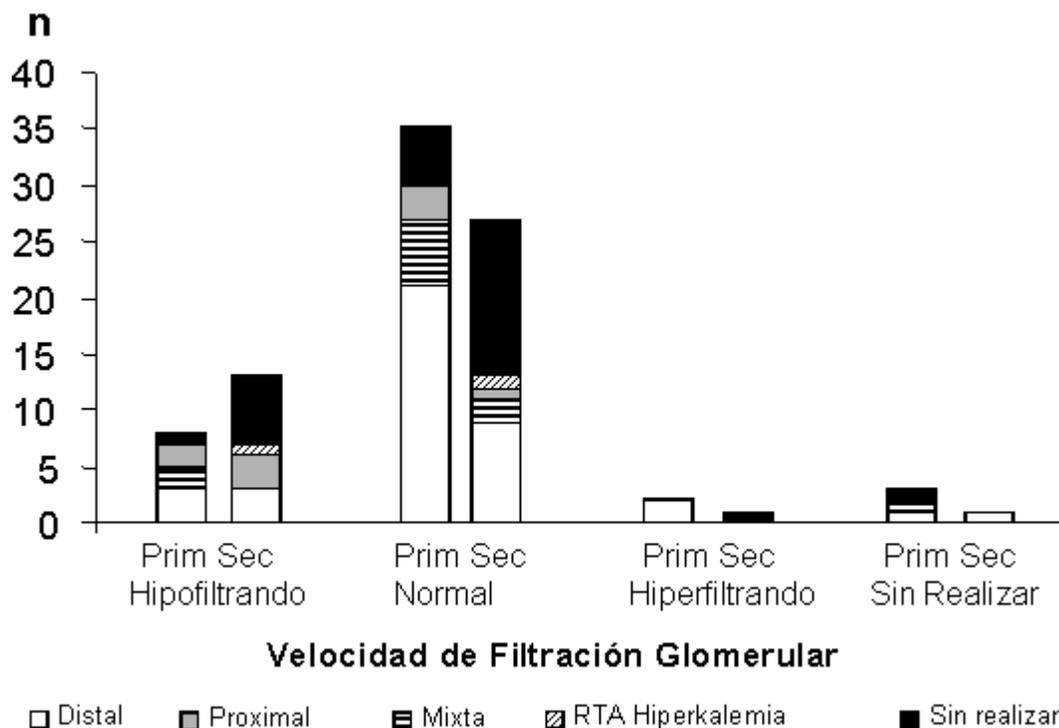
Tipificación	Hipofiltrando	Normal	Hiperfiltrando	No realizado	Total
Distal	6	30	2	2	40
Mixta	2	8	0	1	11
Proximal	5	4	0	0	9
RTA Hiperkalemia	1	1	0	0	2
Sin Clasificar	7	19	1	1	28
Total	21	62	3	4	90

No se encontraron diferencias significativas en la función renal de los pacientes de acuerdo a la tipificación de la ATR, Tabla 16b y Figura 9.

Tabla 16b. Velocidad de Filtración Glomerular por Tipificación de la ATR

Tipificación	Hipofiltrando n=21		Normal n=62		Hiperfiltrando n=3		No realizado n=4		P
	Prim	Sec	Prim	Sec	Prim	Sec	Prim	Sec	
Distal, n=40	3	3	21	9	2	-	1	1	0.492
Mixta, n=11	2	-	6	2	-	-	1	-	1.000
Proximal, n=9	2	3	3	1	-	-	-	-	0.524
Hiperkalemia, n=2	-	1	-	1	-	-	-	-	-
Sin Clasificar, n=28	1	6	5	14	-	1	1	-	0.381
Total	8	13	35	27	2	1	3	1	0.001

Figura 9. Función Renal por Velocidad de Filtración Glomerular en niños con ATR

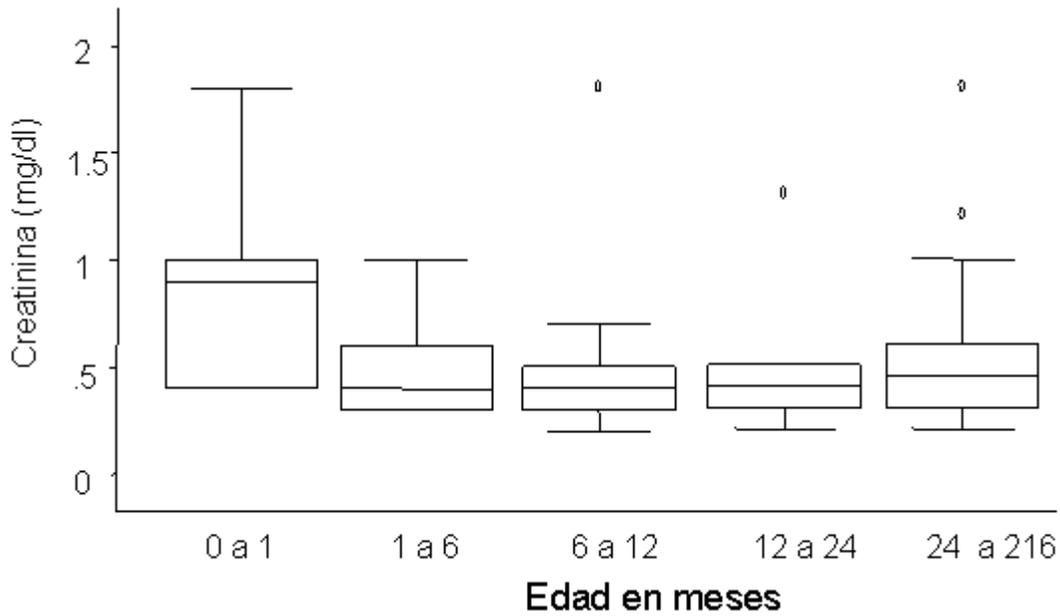


En 62 (68.9%) de los pacientes, el promedio de creatinina y depuración por fórmula de schwartz fue normal en todos los grupos etáreos excepto para la creatinina en los menores de un mes al momento de la tipificación. Los valores se muestran en la Tabla 17a y Figura 10. En 28 pacientes en quienes no se clasificaron por no contar con niveles adecuados de bicarbonato sérico de 22 y 24 mEq/L, además no se determinó dichos parámetros.

Tabla 17a. Valores de creatinina y velocidad de Filtración Glomerular en pacientes (n=62) con Acidosis Tubular Renal por grupo etáreo en el momento de la tipificación de acuerdo a FeHCO_3 .

Edad en meses	Pacientes N	Creatinina mg/dl	Schwartz ml/min/1.73sc
Menores de 1 mes	5	0.6±0.37	50.9±33.1
1.1 a 6.0 meses	13	0.46±0.17	60.1±22.0
6.1 a 12.0 meses	10	0.41±0.11	73.9± 20.1
12.1 a 24.0 meses	9	0.41± 0.12	99.9 ± 35.2
24.1 a 216 meses	25	0.52± 0.24	103.3 ±36.6

Figura 10. Creatinina por grupo etáreo en niños con ATR



Creatinina a la tipificación mediana (mínimo-máximo)

Edad meses	Distal		Mixta		Proximal		RTA Hiper Kalemia	
	P	S	P	S	P	S	P	S
Menores de 1 mes	0.5(0.2-1) n=5	-	0.7(0.4-1) n=2	-	-	-	-	0.3 n=1
1.1 a 6.0 meses	0.4(0.3-0.5) n=6	0.7(0.4-0.7) n=3	0.4(0.3-0.4) n=3	0.3 n=1	-	-	-	0.4 n=1
6.1 a 12.0 meses	0.3(0.3-0.5) n=6	0.6 n=1	0.4 n=1	-	0.45(0.4-0.6) n=4	-	-	-
12.1 a 24.0 meses	0.4(0.3-0.5) n=2	0.6(0.3-1.1) n=5	0.3 n=1	0.3 n=1	0.7 n=1	-	-	-
24.1 a 216 meses	0.4(0.3-0.6) n=8	0.45(0.3-0.6) n=4	0.65(0.5-0.8) n=2	-	-	0.8 (0.5-1.2) n=4	-	-
	27	13	9	2	5	4	0	2

P= Primaria, S=Secundaria

Tratamiento de ATR

El tratamiento álcali que se administra con mayor frecuencia es Citrato con potasio en 52 (57.8%) pacientes, seguido de citratos sin potasio en 17 (18.8%) y bicarbonato con potasio 10 (11.1%). Otros tratamientos se muestran en la Tabla 18 de acuerdo a la tipificación de la ATR.

Tabla 18. Tratamiento álcali en pacientes (N=90) con Acidosis Tubular Renal por grupo Etéreo

Tipificación	Citratos		Bicarbonato		IV
	Con Potasio	Sin Potasio	Con Potasio	Sin Potasio	
Distal	n=24 7.0±6.1	n=11 3.90±1.7	n=2 24±28.2	n=2 4.5±3.53	n=1 8
Mixta	n=7 9.57±4.54	n=2 3	n=1 9	n=1 6	n=0
Proximal	n=7 14.0±10.42	n=0	n=2 9.5±3.53	n=0	n=0
RTA	n=1	n=0	n=1	n=1	n=0
Hiperkalemia	0		6	3	
Sin Clasificar	n=14 3.92±2.16	n=4 2.75±0.95	n=4 3.75±1.70	n=4 3.25±0.95	n=2 3.5±0.70
Total (N)	52	17	10	8	3

La dosis promedio administrada de citrato de potasio es de 7.08 mEq/kg/día para los pacientes con ATR distal, y la dosis del citrato sin potasio es de 3.88 mEq/kg/día para ATR distal.

Para el bicarbonato con potasio 13.55mEq/kg/día, y del bicarbonato sin potasio 4.66mEq/kg/día. Ver tabla 18 b para conocer dosis por tipo de ATR.

Tabla 18b. Tratamiento álcali en 90 pacientes de acuerdo a clasificación de ATR; se muestran la dosis en mEq/L promedio

Tratamiento mEq/L	Distal		Mixta		Proximal		RTA Hiperkalemia		Sin Clasificar	
	P	S	P	S	P	S	P	S	P	S
Citrato sin K	3 (2-5) n=7	4 (3-8) n=4	3 (3-3) n=2	-	-	-	-	-	-	2.5 (2-4) n=4
Citrato con K	6 (3-33) n=17	6 (3-10) n=7	9 (5-15) n=6	10 n=1	21.5 (15-28) n=4	4 (3-5) n=3	-	-	2 (2-5) n=5	4 (2-10) n=9
Bicarbonato sin K	2 n=1	7 n=1	-	6 n=1	-	-	-	3 n=1	-	3.5 (2-4) n=4
Bicarbonato con K	4 n=1	44 n=1	9 n=1	-	1 n=1	12 n=1	-	6 n=1	-	3.5 (2-6) n=4
Bicarbonato IV	8 n=1	-	-	-	-	-	-	-	3.5 (3-4) n=2	-
	27	13	9	2	5	4	0	2	7	21

Complicaciones

La principal complicación en los 90 pacientes con ATR fue la nefrocalcinosis en 26.6% (24pacientes). De los cuales, hubo 8 casos en la mixta, 7 en la ATR distal, 6 sin clasificar y 3 en la proximal. La hipercalciuria se presentó en el 11.11% (n=10) de los casos, la proteinuria en el 12.22% (n=11) y la hipoacusia se encontró en tres pacientes (3.33%) una en la acidosis distal y una sin clasificar la ATR. La distribución de las complicaciones por tipificación se muestra en la Tabla 19.

Tabla 19. Complicaciones de AcidosisTubular Renal

	Distal	Mixta	Proximal	RTA Hiper kalemia	Sin Clasificar	Total
Nefrocalcinosis						
Presente	7 (17.5)	8 (72.7.6)	3(33.3)	0 (0.0)	6 (21.4)	24
Ausente	31 (77.5)	4(36.4)	5(55.5)	1 (50.0)	18 (64.3)	59
Sin realizar	3 (7.5)	-	-		4(14.3)	7
Calciuria						
Normal	18(45)	7(63.6)	2(22.2)	-	8(28.6)	35
Hipercalciuria	4 (10)	1 (9.1)	3 (3.3)	-	2 (7.14)	10
Sin realizar	18(45)	3(27.3)	4(44.4)	2(100)	18(64.3)	45
Hipoacusia	1	0	0	0	2	3
Proteinuria						
Normal	2(5.0)	1(9.1)	-	-	1(3.6)	4
Significativo	3(7.5)	1(9.1)	-	-	3(10.7)	7
>40 mg/m2/hr	-	-	1(11.1)	-	3(10.7)	4
Sin realizar	35(87.5)	9(81.8)	8(8.9)	2(100)	21(75)	75

La Proteinuria se encontró como hallazgo aunque no es una complicación directa de la ATR, pero es indicativa de daño renal por lo cual se describe que se presento en tres caso de la distal, en un caso de la mixta, proximal y uno en sin clasificar dentro de rangos significativos y en rango nefrótico en un caso de ATR proximal y en tres casos sin clasificar.

A continuación se describen las complicaciones de acuerdo a la tipificación de la ATR y la menos encontrada son alteraciones asociadas a complicaciones auditivas como es la hipoacusia; Ver tabla 20.

Tabla 20. Complicaciones de ATR por etiología

	Distal		Mixta		Proximal		RTA Hiper Kalemia		Sin Clasificar
	P	S	P	S	P	S	P	S	
Nefrocalcinosis									
Presente	5	2	8	0	1	2	0	0	6
Ausente	20	10	1	2	4	2	0	1	18
Sin realizar	2	1	0	0	0	0	0	0	4
Calciuria									
Normal	12	6	6	1	1	1	0	0	8
Hiper calciuria	2	2	1	0	1	2	0	0	2
Sin realizar	13	5	2	1	3	1	0	2	18
Hipoacusia	1	0	0	0	0	0	0	0	2
	27	13	9	2	5	4	0	2	28

Parámetros bioquímicos y de gabinete para el seguimiento de ATR

El seguimiento por parámetros bioquímicos para la ATR no se realizó de manera rutinaria en los pacientes. La edad ósea no se determinó en el 84.4% (n=76) de los pacientes; la RTP no se estableció en el 73.3% (n=66); la fosfaturia no se obtuvo en el 71.1% (n=64) y los rangos de Cau/Cru no se determinaron en el 53.3% (n=48). Las determinaciones realizadas se muestran en la Tabla 21.

Tabla 21. Parámetros bioquímicos y de gabinete para el seguimiento

	Distal	Mixta	Proximal	RTA Hiper kalemia	Sin Clasificar	Total
Rangos Cau/Cru						
Normal	13 (32.5)	8(72.7)	4(44.4)	1(50.0)	8(28.6)	34
Alta	2 (5.0)	2(18.2)	3 (33.3)	-	1 (3.57)	8
Sin realizar	25(62.5)	1(9.1)	2(22.2)	1(50.0)	19(67.9)	48
Fosfaturia						
= 20 %	10(25)	7(63.6)	4(44.4)	-	4 (14.3)	25
>20%	-	-	-	-	1 (3.6)	1
Sin realizar	30(75)	4(36.3)	5(55.6)	2(100)	23(82.14)	64
Edad ósea						
= cronológica	4(10.0)	-	-	-	-	4
> cronológica	1 (2.5)	-	1(11.1)	-	-	2
< cronológica	2 (5.0)	1(9.0)	2 (22.2)	1(50.0)	2(7.1)	8
Sin realizar	33 (82.5)	10(91)	6(66.7)	1(50.0)	26(92.9)	76
RTP						
>80%	9 (22.5)	8(72.7)	4 (44.4)	-	2 (7.14)	23
<80%	-	-	1(11.1)	-	-	1
Sin realizar	31(77.5)	3(27.3)	4 (44.4)	2(100)	26 (92.86)	66

INDICES DE EXCRECION URINARIA RENAL

A continuación se describen los parámetros bioquímicos de acuerdo al tipo de ATR, es de gran importancia ya que de encontrarse positivos implican riesgos de nefrocalcinosis y por lo tanto de Insuficiencia Renal Crónica; ya se describió previamente que no se realizan en la mayoría; ver tabla 22.

TABLA 22. Parámetros bioquímicos y gabinete de seguimiento.

Rangos	Distal		Mixta		Proximal		RTA Hiperkalemia		Sin Clasificar	
	P n=27	S n=13	P n=9	S n=2	P n=5	S n=4	P n=0	S n=2	P n=7	S n=21
Calciuria										
< 4 mg/kg/d	2	2	1	-	1	2	-	-	-	2
>4 mg/kg/d	12	6	6	1	1	1	-	-	2	6
Sin determinar	13	5	2	1	3	1	-	2	5	13
RTP										
Bajo	-	-	-	-	1	-	-	-	-	2
Sin determinar	25	9	1	2	2	2	-	2	7	19
Normal	5	4	8	-	2	2	-	-	-	-
Fosfaturia										
Mayor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Sin determinar	20	10	3	1	3	2	-	2	6	17
Normal	7	3	6	1	2	2	-	-	1	3
Relación Cau/Cru										
Cau	-	2	1	1	1	2	-	-	-	1
Alta	17	8	1	0	2	0	-	1	4	15
Sin realizar	10	3	7	1	2	2	-	1	3	5
Normal										

Se realizó el registro como parte del protocolo de estudio para descartar otras alteraciones asociadas a la edad ósea encontrándose menor a la cronológica en un total de 8 (8.88%); de los cuales dos distales, un mixto primario, dos proximales primarios y uno de tipo 4 y dos sin clasificar, no se realizó en 76 (84.4%).

Rangos	Distal		Mixta		Proximal		RTA Hiperkalemia		Sin Clasificar	
	P n=27	S n=13	P n=9	S n=2	P n=5	S n=4	P n=0	S n=2	P n=7	S n=21
Edad ósea										
Igual	1	3	-	-	-	-	-	-	-	-
Mayor	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-
Menor	2	-	1	-	2	-	-	1	-	2
Sin realizar	23	10	8	2	2	4	-	1	7	19

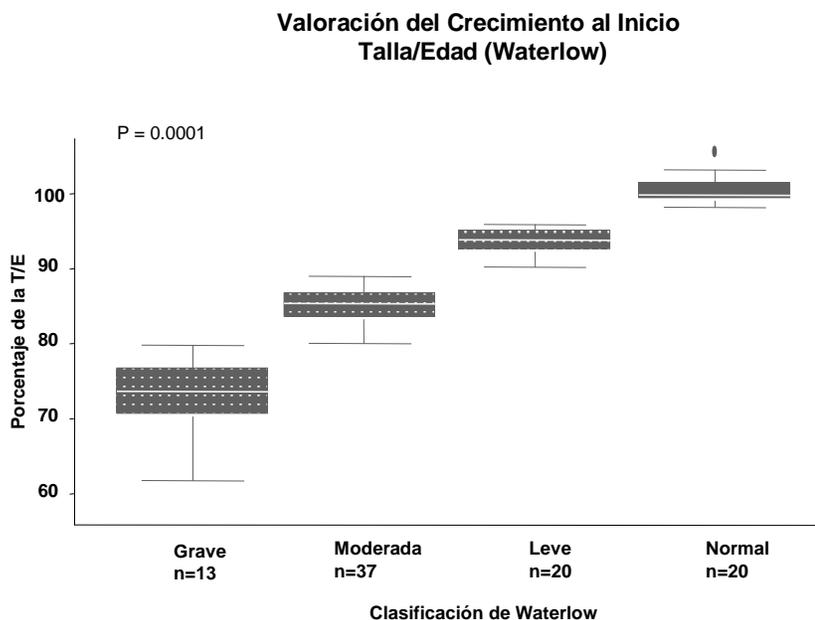
Valoración del crecimiento

Al inicio del estudio el 78% (n=70) de los niños con ATR tenían algún grado de retardo en el crecimiento (desmedro) evaluado a través del índice talla para la edad (T/E) y el resto (22.2%) presentaban un crecimiento normal. La distribución de crecimiento y el porcentaje de T/E se presentan en la tabla 23 y en la figura 11.

Tabla 23. Crecimiento según la Talla para la Edad

Crecimiento (T/E)	Inicio n (%)	Porcentaje T/E Media±DE
Retardo en el crecimiento grave	13 (14)	73.0±5.0
Retardo en el crecimiento moderado	37 (41)	86.1±2.4
Retardo en el crecimiento leve	20 (22)	93.6±1.8
Sin retardo en el crecimiento	20 (22)	98.2±2.0
Total	90 (100)	

Figura 11. Valoración del Crecimiento al momento de Sospecha de ATR

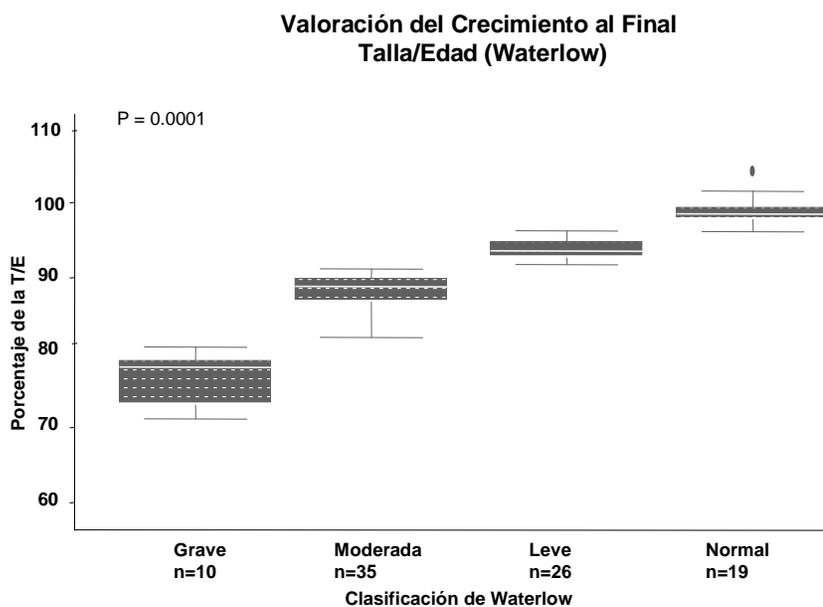


Al término de la revisión de expedientes se valoró el crecimiento de los niños, encontrando que el 79% (n=71) de ellos tenían algún grado de retardo en el crecimiento (desmedro) evaluado a través del índice talla para la edad (T/E) y el resto presentaban un crecimiento normal. La distribución de crecimiento se presenta en la tabla 24 y figura 12.

Tabla 24. Valoración del Crecimiento en la última consulta de ATR

Crecimiento (T/E)	Final n (%)	Porcentaje T/E Media±DE
Retardo en el crecimiento grave	10 (11)	75.8±4.4
Retardo en el crecimiento moderado	35 (39)	87.4±2.2
Retardo en el crecimiento leve	26 (29)	92.4±1.2
Sin retardo en el crecimiento	19 (21)	97.5±2.1
Total	90 (100)	

Figura 12. Valoración del Crecimiento en la última consulta de ATR



Del total de pacientes con Retardo en el Crecimiento (RC) grave (n=13), el 53.8%(7/13) continuaron con RC grave, 38.4%(5/13) tuvieron RC Moderado y el 7.6% (1/13) tuvo RC Leve, ver tabla 25.

Tabla 25. Cambios en el crecimiento (T/E) en pacientes con ATR que iniciaron con RC grave.

Retardo en el Crecimiento Inicial	Talla/Edad Inicial	Retardo en el Crecimiento Final	Talla/Edad Final	Cambio en el Porcentaje de T/E
Grave	61,73	Grave	76,5	+14,77
Grave	71,56	Grave	68,32	- 3,24
Grave	71,16	Grave	76,35	+ 5,19
Grave	76,68	Grave	75,56	- 1,12
Grave	69,47	Grave	69,15	- 0,32
Grave	68,64	Grave	70,2	+1,56
Grave	76,38	Grave	75,59	-0,79
Grave	79,76	Moderada	80,1	+0,34
Grave	70,24	Moderada	82,91	+12,67
Grave	78,91	Moderada	88,06	+9,15
Grave	73,59	Moderada	84,95	+11,36
Grave	73,6	Moderada	86,14	+12,54
Grave	77,39	Leve	93,24	+15,85

Del total de pacientes con Retardo en el crecimiento (RC) Moderado (n=37), el 8.1% (3/37) empeoraron su RC a grave, 45.9 (17/37) continuaron con RC moderado, el 35% (13/37) tuvieron RC Leve y 10.8% (4/37) normalizaron su crecimiento; ver tabla 26.

Tabla 26. Cambios en el crecimiento (T/E) en pacientes con ATR que iniciaron con RC moderada.

Retardo en el Crecimiento Inicial	Talla/Edad Inicial	Retardo en el Crecimiento Final	Talla/Edad Final	Cambio en el Porcentaje de T/E
Moderada	84,75	Grave	78,37	-6,38
Moderada	82,45	Grave	74,94	-7,51
Moderada	87,39	Grave	77,8	-9,59
Moderada	83,78	Moderada	83,86	+0,08
Moderada	86,54	Moderada	85,11	-1,43
Moderada	89,74	Moderada	88,38	-1,36
Moderada	89,98	Moderada	88,08	-1,9
Moderada	83,15	Moderada	85,2	+2,05
Moderada	85,57	Moderada	85,01	-0,56
Moderada	86,33	Moderada	86,19	-0,14
Moderada	89,33	Moderada	87,47	-1,86
Moderada	82,42	Moderada	87,91	+5,49
Moderada	88,03	Moderada	86,47	-1,56
Moderada	89,4	Moderada	89,4	0
Moderada	83,44	Moderada	81,35	-2,09
Moderada	84,07	Moderada	84,24	+0,17
Moderada	85,06	Moderada	85,19	+0,13
Moderada	86,34	Moderada	89,21	+2,87
Moderada	87,7	Moderada	87,82	+0,12
Moderada	85,77	Moderada	87,26	+1,49
Moderada	88,31	Leve	90,09	+1,78
Moderada	89,69	Leve	90,85	+1,16
Moderada	82,1	Leve	92,16	+10,06
Moderada	86,39	Leve	92,55	+6,16
Moderada	85,15	Leve	94,66	+9,51
Moderada	87,28	Leve	91,88	+4,6
Moderada	89,84	Leve	91,33	+1,49
Moderada	86,76	Leve	93,5	+6,74
Moderada	85,94	Leve	91,09	+5,15
Moderada	86,06	Leve	90,07	+4,01
Moderada	84,11	Leve	93,75	+9,64
Moderada	86,92	Leve	91,95	+5,03
Moderada	83,37	Leve	92,51	+9,14
Moderada	89,45	Normal	97,44	+7,99
Moderada	87,1	Normal	95,2	+8,1
Moderada	85,8	Normal	96,65	+10,85
Moderada	80,99	Normal	95,17	+14,18

Del total de pacientes con Retardo en el Crecimiento (RC) leve (n=20), el 30%(6/20) empeoraron su RC a moderado, 35%(7/20) continuaron con RC leve y el 35% (7/20) normalizaron su crecimiento; ver tabla 27.

Tabla 27. Cambios en el crecimiento (T/E) en pacientes con ATR que iniciaron con RC leve.

Retardo en el Crecimiento Inicial	Talla/Edad Inicial	Retardo en el Crecimiento Final	Talla/Edad Final	Cambio en el Porcentaje de T/E
Leve	92,34	Moderada	83,37	-8,97
Leve	94,67	Moderada	89,45	-5,22
Leve	91,92	Moderada	86,53	-5,39
Leve	94,07	Moderada	88,76	-5,31
Leve	93,44	Moderada	89,19	-4,25
Leve	90,17	Moderada	88,39	-1,78
Leve	95,6	Leve	90,49	-5,11
Leve	93,08	Leve	90,15	-2,93
Leve	93,69	Leve	91,33	-2,36
Leve	94,49	Leve	90,22	-4,27
Leve	95,39	Leve	90,91	-4,48
Leve	90,81	Leve	92,92	+2,11
Leve	91,58	Leve	94,79	+3,21
Leve	93,8	Normal	96,85	+3,05
Leve	95,85	Normal	98,79	+2,94
Leve	95,64	Normal	95	-0,64
Leve	95,33	Normal	98,28	+2,95
Leve	94,85	Normal	97,64	+2,79
Leve	93,87	Normal	100,73	+6,86
Leve	90,67	Normal	96,7	+6,03

En los pacientes en los cuales había un grado de afección en el crecimiento: grave, modera o severa, el total de pacientes que normalizaron su crecimiento representa un promedio 12.2% (11/90) y que lo mejoraron 21.1% (19/90), quienes permanecieron con el mismo grado de retraso en el crecimiento 34.4% (31/90) y los que sufrieron un retraso en su crecimiento 10% (9/90) Ver Tabla 28 .

Tabla 28. Cambios en el crecimiento (T/E) en pacientes con ATR que iniciaron sin RC (normal).

Retardo en el Crecimiento Inicial	Talla/Edad Inicial	Retardo en el Crecimiento Final	Talla/Edad Final	Cambio en el Porcentaje de T/E
Normal	100,94	Moderada	89,54	-11,4
Normal	96,72	Moderada	88,07	-8,65
Normal	97,07	Moderada	87,89	-9,18
Normal	97,63	Moderada	81,79	-15,84
Normal	96,39	Moderada	87,91	-8,48
Normal	103,19	Moderada	83,97	-19,22
Normal	96,77	Moderada	89,73	-7,04
Normal	97,84	Leve	94,5	-3,34
Normal	97,09	Leve	93,33	-3,76
Normal	99,52	Leve	92,92	-6,6
Normal	100,84	Leve	90,91	-9,93
Normal	97,07	Leve	91,22	-5,85
Normal	96,19	Normal	96,94	+0,75
Normal	96,22	Normal	98,36	+2,14
Normal	97,51	Normal	98,24	+0,73
Normal	96,02	Normal	98,57	+2,55
Normal	98,31	Normal	97,3	-1,01
Normal	98,59	Normal	98,2	-0,39
Normal	100,73	Normal	103,27	+2,54
Normal	98,87	Normal	95,24	-3,63

Siguiendo la evaluación de los pacientes se logro mejoría en el crecimiento pondoestatural en 33.3%, aunque no se alcanzo la talla normal para su edad y solo 8.8% que iniciaron con talla normal se mantuvieron. El 23% se deterioro aún más su talla con respecto a su edad. En 34.4% no modificaron su estadopondoestatural.

Del total de pacientes que iniciaron con crecimiento normal (n=20), el 35% (7/20) empeoraron su RC a moderado, 25%(5/20) empeoraron su RC a leve y el 40% (8/20) continuaron con su crecimiento normal. Ver figura 13 y 14.

Figura 13. Representación grafica del Retardo en el Crecimiento talla/edad de acuerdo a las mediciones al inicio con respecto al final.

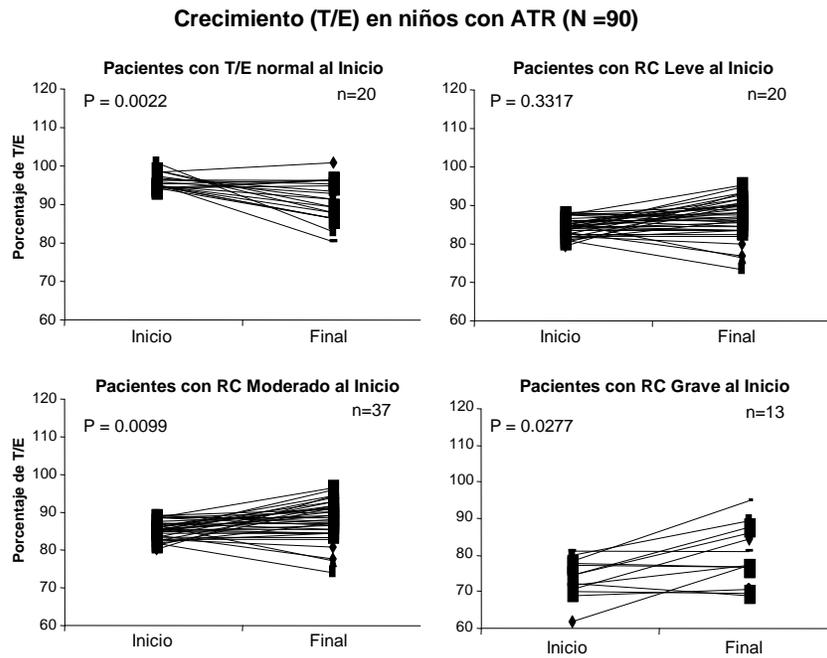
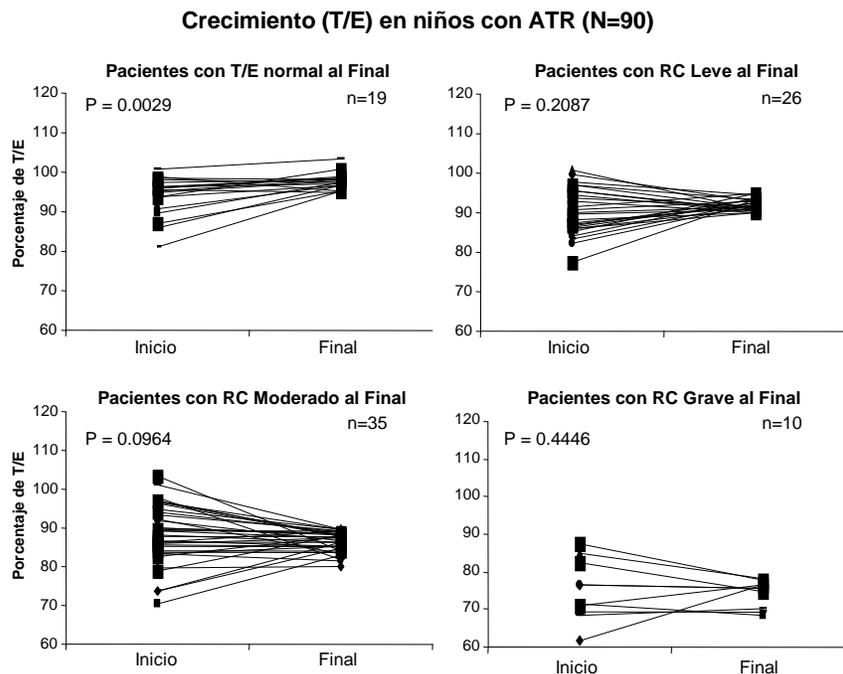


Figura 14. Representación gráfica del Retardo en el Crecimiento (talla/edad) según el parámetro basal y como evolucionaron al final.



En la tabla 29, se muestra la distribución del crecimiento (T/E) en pacientes de acuerdo a la tipificación de ATR, se observó que en los pacientes con ATR mixta y en la tipo 4 quienes estaban con RC grave mejoraron su crecimiento. En el grupo de pacientes sin clasificar 5 pacientes que iniciaron con crecimiento normal empeoraron su condición al final. Sin embargo; en los pacientes con ATR distal se normalizó el crecimiento en 3 de ellos y uno sufrió un incremento en el retardo en el crecimiento.

Tabla 29. Distribución del crecimiento (T/E) en pacientes de acuerdo a la tipificación de ATR

Crecimiento T/E inicial	Distal n(%)	Mixta n(%)	Proximal n(%)	RTA Hiperkalemia n(%)	Sin Clasificar n(%)	Total
Normal	5 (12.5)	2 (18.2)	2 (22.2)	-	11(39.3)	20
Leve	12 (30)	2 (18.2)	-	1(50.0)	5(17.9)	20
Moderado	19 (47.5)	5 (45.5)	4 (44.4)	-	9(32.1)	37
Grave	4 (10)	2 (18.2)	3 (33.3)	1(50.0)	3(10.7)	13
	40	11	9	2	28	90

Crecimiento T/E final	Distal n(%)	Mixta n(%)	Proximal n(%)	RTA Hiperkalemia n(%)	Sin Clasificar n(%)	Total
Normal	8 (20.0)	3 (22.3)	1 (11.1)	1(50.0)	6(21.4)	19
Leve	12 (30.0)	4 (36.4)	2 (22.2)	1(50.0)	7(25.0)	26
Moderado	15 (37.5)	4 (36.4)	4 (44.4)	-	12(42.8)	35
Grave	5 (12.5)	-	2 (22.2)	-	3(10.7)	10
	40	11	9	2	28	90

En relación con el estado nutricional de los pacientes al inicio del tratamiento se encontraban eutrofos 12.22% (n=11/90), y al final del seguimiento incremento 15.55% (n=14/90). La desnutrición aguda se presentó en un inicio en 14.4% (n=13/90) y terminaron 6.66% (n=6/90).

La desnutrición crónica represento 37.77% al inicio y finalizo con 28.88%; pero la desnutrición crónica armonizada afecto 31.1% vs 33.33% respectivamente. Sin embargo retardo en el crecimiento con obesidad 3.33% (3/90) comparada con el 11.1% (10/90), mientras que la obesidad se presento 1.11% vs 4.44% inicio /final respectivamente, ver tabla 30 y 31.

Tabla 30. Estado nutricional al inicio por tipo ATR

Crecimiento al inicio	Distal		Mixta		Proximal		RTA Hiper Kalemia		Sin Clasificar	
	P	S	P	S	P	S	P	S	-	S
	n=27	n=13	n=9	n=2	n=5	n=4	n=0	n=2	-	n=21
Eutrófico	3	1	-	-	2	-	-	1	-	4
Desnutrición Aguda	4	1	1	1	-	-	-	-	-	6
Desnutrición Crónica	10	7	5	1	1	1	-	-	-	9
Desnutrición Crónico Armonizada	8	4	2	-	2	3	-	1	-	8
Retardo en el Crecimiento con Obesidad	1	-	1	-	-	-	-	-	-	1
Obesidad	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P	0.947		0.727		0.683		-		0.213	

Tabla 31. Estado Nutricional al final por tipo de ATR

Crecimiento al final	Distal		Mixta		Proximal		RTA Hiper Kalemia		Sin Clasificar	
	P	S	P	S	P	S	P	S	-	T
	n=27	n=13	n=9	n=2	n=5	n=4	n=0	n=2	-	n=28
Eutrófico	3	1	2	1	-	-	-	1	-	6
Desnutrición Aguda	1	-	-	-	-	-	-	-	-	5
Desnutrición Crónica	9	4	2	-	1	-	-	-	-	10
Desnutrición Crónico Armonizada	7	6	3	1	3	2	-	1	-	7
Retardo en el Crecimiento con Obesidad	4	2	2	-	-	2	-	-	-	-
Obesidad	3	-	-	-	1	-	-	-	-	-
P	0.820		1.000		0.524		-		0.025	

Se realizó el Z score con el índice de Talla/Edad obteniendo una mediana al inicio de -3.56 y al final de -2.73 con valores mínimos y máximo al inicio -9.13 y 2.22 y al final -8.76 y 2.57 respectivamente, lo que nos indica que se encuentran con una talla baja para la edad, es decir con retraso en la talla y además se detecto que presentan una desnutrición global severa en nuestros pacientes.

Estadísticos

		Z score T/E Inicio	Z score T/E Final
N	Válidos	90	90
	Perdidos	0	0
Media		-3.3591	-3.0100
Mediana		-3.5600	-2.7350
Desv. típ.		2.17007	1.87129
Mínimo		-9.13	-8.76
Máximo		2.22	2.57

Nuestros pacientes se encontraron con un puntaje z en, $= -2$ e $= -3$ y > -3 lo que nos indica un retraso en la talla 66.6% al inicio y al final 68.8% lo que nos indica además que se encuentran con un grado importante de desnutrición global. Los que se encontraron con un puntaje z score dentro de lo normal al inicio 10% y al final 12.2%.

Z score Talla/Edad (T/E)		T/E Inicio	T/E Final
≥ 2	Sobrepeso	1	1
$> = -1$ a 1	Talla adecuada a la edad	9	11
< -1	Riesgo de talla baja	20	16
$= -2$	Retraso en talla	8	21
$= -3$	Retraso en talla	21	17
> -3	Retraso en talla	31	24
Total de pacientes		n=90	n=90

Defunciones

Se presentaron 4(4.44%) defunciones de etiología primaria, en donde las causas de muerte se debieron a procesos infecciosos, todos en lactantes menores, en los que se deterioró aún más el desequilibrio ácido base; ver tabla 32.

Tabla 32. Causas de Muerte

Edad	Género	Etiología	Tipificación	Tratamiento inicial	Dx asociados	Causa de muerte
15m	M	1aria	Proximal	Citratos con potasio	Encefalopatía Mitochondrial	Neumonía nosocomial
2m	M	1aria	Sin clasificar	Bicarbonato IV	Nefrocalcinosis	Neumonía nosocomial + IRA
2m	M	1aria	Proximal/Distal	Bicarbonato IV	Síndrome de Talla baja	Sepsis sec ECN
2m	M	1aria	Mixta	Bicarbonato IV	Prematurez, sepsis neonatal	Sepsis sin germen aislado

DISCUSION

En el presente estudio se encontró que la prevalencia es de 6.03 por cada 100,000 habitantes a nivel hospitalario, y la incidencia fue de 9 casos por año, no se encontraron datos en la literatura que nos hable acerca de la prevalencia encontrada a nivel mundial, se realizó una comparación con un estudio realizado en el sur de América en el cual el objetivo era identificar el porcentaje de enfermedades renales y en el que encontraron un porcentaje de 5.6% de ATR en el lapso de un año en 14 centros hospitalarios en donde su universo consistió en 3624 pacientes. Por lo que de manera aproximada se calculó la prevalencia de estos pacientes 202 casos lo que equivaldría a una prevalencia anual de 14.4 casos, en el Caribe. Se desconoce la prevalencia anual en otras partes del mundo, por lo que no se puede comparar. En comparación con países sudamericanos la nuestra es más baja, probablemente tenga que ver con el tipo de herencia y la expresión génica de cada población, para lo cual se requiere realizar estudios para identificar los genes afectados en nuestra población.

Se logró tipificar al 68.8% (62) de los pacientes con ATR distal siendo la más frecuente la ATR distal en un 44.4% predominando la etiología primaria que representó el 67.5%, no se encontraron diferencias en la distribución por género, siendo la tasa de 1.4 femenino: 1 para el masculino. La mediana de edad es 12 meses pero su rango varía de (0 meses hasta 177 meses).

Durante la evaluación de los casos se observó que los principales motivos de interconsulta fueron la acidosis metabólica persistente en un 77.8% y la falta de crecimiento ponderal en 26.7%, lo cual se corroboró al valorar el crecimiento a través del índice de talla/edad de acuerdo a la clasificación de Waterlow que el 79% de ellos tenían algún grado de retraso en el crecimiento, por lo que dentro de las causas a identificar de los pacientes con retraso en el crecimiento y con afección sistémica es la Acidosis Tubular Renal; lo que coincide con la literatura que las manifestaciones son inespecíficas, en un inicio pero conforme avanza la enfermedad es más evidente la sintomatología, para lo cual los médicos de primer contacto deben de estar familiarizados para sospecharla e interrogarla de manera dirigida y poder seguir a si una ruta diagnóstica y evidenciar la presencia o ausencia de la misma.

Pero eso no descarta que se presente en niños con un crecimiento normal ya que dentro del estudio se encontraron a 8 (8.9%) y la manifestación asociada fue la de la acidosis metabólica persistente, la cual requirió de estudios de laboratorio para su hallazgo. No se encuentran registrados datos de otras manifestaciones en el expediente clínico, pero se deberá dirigir su búsqueda para descartar su ausencia y dejarlo registrado su ausencia.

Basado en el argumento de que la secreción de la hormona de crecimiento es máxima durante el sueño y que la corrección óptima de la acidosis metabólica durante este período tendrá un efecto benéfico importante Chan, et al. Está a favor de una mayor dosis de bicitra a la hora de acostarse para la ATR distal. Probablemente todos los tipos de ATR puedan beneficiarse de esta estrategia ⁽⁵⁾.

Con respecto a los parámetros bioquímicos para la tipificación de la ATR se encontró que no se realizaron los estudios completos como el anión gap urinario que es necesario para el abordaje de manera completa. Esto puede deberse a que no se sigue un protocolo; aunque se corroboró la acidosis metabólica con anión gap normal al momento de la sospecha clínica en 40 pacientes y en donde la media fue de 12.45 ± 2.19 ., esto puede deberse a que en la consulta externa el seguimiento es brindado por los pediatras ya que es un hospital escuela y la falta de conocimiento de la enfermedad condicione la no realización completa del protocolo.

Los pacientes se tipificaron en forma práctica con CO_2T sérico y urinario y Creatinina sérica y urinaria, para la obtención de la FeHCO_3^- (cuando el valor de CO_2T se encontraba en valores normales) y de acuerdo al valor reportado en porcentaje se clasificó, se corroboró que la función renal fuera normal o estuviese ligeramente baja mediante la fórmula de Schwartz. Corroborando lo reportado en la literatura de que la función renal se encuentra normal o disminuida.

Con respecto a las complicaciones la que se encontró principalmente fue la presencia de nefrocalcinosis 26.6%, detectada mediante Ultrasonido renal, la cual se presentó tanto en la ATR distal y mixta (7 y 8 casos) representaron 17.5% y 72.7% respectivamente. Que es una de las principales complicaciones para la ATR distal, y muy probablemente aunque se presentó en la ATR mixta puede deberse a que su mayor expresión sea la distal, recordemos que en este tipo de ATR hay alteraciones para la reabsorción del bicarbonato filtrado e incapacidad para acidificar la orina, de acuerdo a lo descrito en la literatura. Se debe de realizar su búsqueda de manera sistemática en los pacientes con ATR distal ya que la nefrocalcinosis representa una de las complicaciones más serias ya que de no recibir manejo médico puede evolucionar a Insuficiencia renal crónica terminal, sin embargo si es detectada tempranamente puede evitarse su progresión y evitar una mayor complicación. Un tratamiento adecuado es suplemento alcalino combinado con diuréticos tiazídicos.

La hipercaliuria es la segunda complicación más encontrada principalmente la ATR distal representa el 10% que coincide con lo reportado en la literatura y aunado a la hipocitraturia incrementa el riesgo de nefrocalcinosis. Esta complicación se deberá vigilar que se está controlando mediante el índice calcio/creatinina que debe ser $< 0.21\text{mg/Kg}$ en adultos, $< 0.41\text{ mg/kg}$ 19 meses a 6 años y de $< 0.60\text{ mg/kg}$ de 7 a 18 meses y $< 0.86\text{ mg/kg}$ en < 7 meses según lo registrado en la literatura.

Hipoacusia se encontró en tres pacientes en los que se realizó audiometría, dos de ellos sin clasificar y una del tipo distal, por lo que se deben realizar estudios más específicos para determinar la mutación presente.

Lo que denota la importancia de realizar investigación de fisiopatología molecular para encontrar las mutaciones genéticas de nuestra población. Ya que de ello determinara el pronóstico de estos pacientes ya que de tratarse de una mutación de la ATPasa H^+ subunidad B; la sordera no mejorara con el tratamiento y esto cambia la panorámica y expectativas de vida del paciente y la familia y aunque tengamos estudios audiométricos iniciales normales la sordera se puede manifestar en etapas más avanzadas si éste gen 2p13 está afectado, y no mejora aún con la terapia alcalina y esto es importante para que los padres conozcan el riesgo y buscar un manejo integral psicológico de los pacientes y familias; así como evitar demandas innecesarias.

El tratamiento administrado con mayor frecuencia es el citrato con potasio y es seguido por el de citrato sin potasio lo cual es acorde con el tipo de ATR más común que es la distal y de esta manera se evitan las complicaciones que de presentarse tendrían un mal pronóstico. Recordemos que el aporte de citratos por medio de la terapia alcalina actuara como un inhibidor urinario de la cristalización de las sales formadores de cálculos renales. De acuerdo a lo descrito en la literatura la administración de citratos de potasio son los mejor tolerados y evitan la formación de litos al evitar que se precipite el calcio, además de que la presencia de potasio resulta en ventaja ya que previene o corrige la hipokalemia, se pueden administrar con tiazidas para evitar la excreción de calcio.

Se observo mejoría en el retardo el crecimiento en un total de 33.3%, en donde se administraban las dosis fraccionadas, pero no se brinda la mayor dosis en la noche y probablemente apoyados en lo que nos refiere Chan, et al. se podría asociar con la administración de una mayor dosis nocturna para mejorar la liberación de hormona del crecimiento al mantener controlada la acidosis y quizá se deba de dar un aporte mayor para cubrir la dosis generada de hidrogeniones por la dieta.

Basado en el argumento de que la secreción de la hormona de crecimiento es máxima durante el sueño y que la corrección óptima de la acidosis metabólica durante este período tendrá un efecto benéfico importante Chan, et al. está a favor de una mayor dosis de bicitra a la hora de acostarse para la ATR distal. Probablemente todos los tipos de ATR puedan beneficiarse de esta estrategia ⁽⁵⁾.

CONCLUSIONES

1. La incidencia encontrada en el hospital infantil es de 9 casos al año, con una prevalencia de 6 por cada 100 000 habitantes.
2. La acidosis que se presenta con mayor frecuencia es la ATR distal, la cual se determinó mediante la fracción excretada de bicarbonato, no hubo predominancia de género.
3. El principal motivo de interconsulta es la acidosis metabólica hiperclorémica seguido por la manifestación clínica de falta de crecimiento ponderal.
4. La principal complicación que se presentó en nuestros pacientes es la nefrocalcinosis detectada mediante USG renal y la hipercalciuria mediante el índice de calcio/creatinina, pero se deben determinar otros índices de excreción urinaria como son citratos, oxalato, cistina y ácido úrico.
5. La hipoacusia se presentó en tres casos y se deberá dar seguimiento mediante audiometrías anuales para corroborar si es progresiva según lo reportado en la literatura.
6. El tipo de terapia alcalina administrado con mayor frecuencia citratos con potasio y seguida de la de citratos sin potasio, solo hay registro en el expediente que se interrumpió su administración por la presencia de vómitos, aunque se conoce que no hay una adecuada adherencia al tratamiento, por lo que los padres refieren no se documenta en los expedientes.
7. Se encontró mejoría del crecimiento con el índice de talla/edad sin embargo solo en 12.2% que tuvieron retraso en el crecimiento pondoestatural alcanzaron una talla final normal, 26.6% mejoraron y 23.3% se detuvo el crecimiento, esto podría explicarse por que la acidosis crónica si genera retardo en la amplitud y en los pulsos de liberación de la hormona de crecimiento y otro hallazgo es que el mayor crecimiento se observa en los dos primeros años y siempre se verá afectada la talla final según lo descrito en la literatura; para lo cual se deberán realizar estudios prospectivos y contar con determinaciones de vitamina D, parathormona, determinación de absorción de calcio y de su excreción renal.
8. Al realizar el Z score de Talla/Edad se encontró que los pacientes tenían una talla baja para la edad o retraso en la talla al inicio y al final de 66.6% y 68.8% respectivamente, lo que puede deberse a que no hay un verdadero apego al tratamiento o que se debe de administrar la dosis de terapia alcalina por las noches la mayor dosis como nos sugiere Chan, pero además requiere el apoyo en conjunto con nutrición para valorar el estado nutricional en conjunto.

9. Se debe difundir a los pediatras que son los de primer contacto sobre el conocimiento de la ATR para que lleven a cabo guías de diagnóstico, además de contar con la infraestructura para su determinación y seguimiento correcto y referir al nefrólogo pediatra.
10. Se deberán realizar otras líneas de investigación para determinar las mutaciones que se presentan en nuestra población y para poder en un futuro conocer más de la ATR.
11. Se deben realizar estudios complementarios como es la determinación de los índices de excreción urinaria como es citratos, ácido úrico, lo cual requiere de gasto de insumos que se deben tener en cuenta al momento de planear la atención de salud de nuestros pacientes, ya que en nuestro sistema de salud está es un derecho.
12. Se deben de realizar estudios prospectivos de ATR en donde se de seguimiento a la Talla/Edad e IMC en mayores de 5 años y en menores de 5 años Peso/Edad y Talla /Edad, además de realizar determinaciones completas de los parámetros bioquímicos para tener una mayor certeza diagnóstica y pronóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Rodríguez SJ. Renal Tubular Acidosis: The Clinical Entity. J Am Soc Nephrol 2002;13:2160-2170.
2. Nash MA, Renal tubular acidosis in infants and children The Journal of Pediatrics 1972;80 (5): 738-748.
3. Unwin Robert J. PhD FRCP. Capasso Giovambattista MD. The renal tubular acidoses. Journal of the Royal Society of Medicine. May; 94 (5): 221-225. Pereira Pathophysiology of Renal Tubular Acidosis. Current Genomics, 2009;10:51-59.
4. Smith Lloyd H Jr; Wootten F George Renal Tubular Acidosis. The Westwen Joournal of Medicine. 1972 116(5):34-43..
5. Chan CM, Scheinman JI, Roth KS. Renal Tubular Acidosis. Pediatrics in Rev 2001; 22: 277 – 287.
6. Rodríguez-Soriano Juan and Vallo Alfredo. Renal Tubular acidosis. Pediatr Nephrol 1990, 4 :268-275.
7. Nicoletta JA, Schwartz GJ. Distal renal tubular acidosis. Current Opinion in Pediatrics 2004; 16: 194 – 198.
8. Rodríguez SJ. New insights into the pathogenesis of renal tubular acidosis- from, functional to molecular studies. Pediatr Nephrol 2000; 14: 1121 – 1136.
9. Brenner BM y Rector. Mecanismos de acidificación tubular. El riñón, 7ma. Edición. ELSEVIER, 2005, pp 506 – 507.
10. Chan James C.M., Santos Fernando Santos. Renal Tubular acidosis in Childhood. J. Pediatr. 2007 3(2): 92-97..
11. Pereira P.C.B., Miranda D.M., Oliveira E.A. and Simoes e Silva. Molecular pathophysiology of Renal Tubular Acidosis. Current Genomics, 2009,10: 51-59.
12. Scriver CR, Beaudet AL, Sly Ws, Valle d, editors. The Methabolic & Molecular bases of Inherited disease. Eight ed. New York. Mc Grow-Hill; 2001:4893-5021.

13. Karl S Roth; James CM Chan Renal Tubular Acidosis: A New Look at a Old Problem. *Clinical Pediatrics*.2001, 40;(10):533-543.
14. Troels Ring, Sebastian Frische and Soren Nielsen. Clinical review:Renal tubular acidosis-a physicochemical approach. *Critical Care* 2005, 9:573 – 580.
15. Alper Seth L.Genetic Diseases of Acid- Base Transporters. *Annu Rev Physiol* 2002, 64: 899-923.
16. 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; 112 (6): 463- 466
17. Christoph Schwartz, Thomas Benesch, Catarina Kodras, rainer Oberbauer and Maritin Hass. Complete renal tubular acidosis late after Kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21 :2615-2620.
18. García Nieto V., Santos Rodríguez F., Rodríguez-Iturbe B. *Nefrología Pediátrica*. Grupo Aula Médica 2006; Segunda edición 209- 213.
19. Ellis D. Avner, William E Harmon. Patrick Niaudet. *Pediatric Nephrology*. Lippincott Williams&Wilkins .Fifth edition. 2004, 762- 769.
20. Kenichi Maruyama. Makoto Shimohara. Shinitsu Hatekeyama. Kazumichi Onigata. Distal renal tubular acidosi associated with hypercalcemia and nephrocalcinosis in an infant. *Pediatr. Nephrol* 2002, 17:977-978.
21. Alberto Caldas, MD, Michel Broyer, MD , Michéle Dechaux, MX and Claire Kleinknecht, MD. Primary distal tubular acidosis in childhood: Clinical study and long-term follow-up of 28 patients. *The Journal of Pediatrics*. 1992, 121 (2): 233-241.
22. Anurag Bajpai, Arvind Bagga, Pankaj Hari, Aditya Bardia and Mukta Mantan. Long-term Outcome in Children with Primary Distal Renal Tubular Acidosis. *Indian Pediatrics*. 2004; 42 (17): 321-328.
23. Domrongkitchaiporn S, Pongsakul C, Stitchantrakul W, Sirikulchayanonta V, Ongphiphadhanakul B, Radinahamed P, Karnsombut P, Kunkitti N, Ruang-raksa C, Rajatanavin R. Bone mineral density and histology in distal renal tubular acidosis. *Kidney Int* 2001; 59: 1086 – 1093.

24. Jacob Lemann, Jr., Nancy D. Adams, Donald R. Wilz, and Luis Brenes. Acid and mineral balances and bone in familial proximal renal tubular acidosis. *Kidney International*. 2000, 58:1267-1277.
25. Jack M. Zuckerman, BS, Dean G Assismos, MD. Hypocitraturia : Pathophysiology and Medical Managment. *Reviews in Urology* 2009, 11(3): 134-144.
26. Casa Nueva Esther, Kaufer-Horwits Martha, Pérez Lizaur Ana Berta, Arroyo Pedro. *Nutriología Médica*. Editorial Panamericana 2001: 224-
27. Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *Br Med J* 1972; 3:566-9.
28. Andrew C. Fry and Fiona E. Karet. Inherited Renal Acidoses. *Physiology* 2007; 22:202-211.
29. I David Weiner and Jill W Verlander. Role of NH₃ and NH₄⁺ transporters in renal acid-base transport. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 300:F11-F23.

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS DE ATR

Nombre _____

Número de Expediente _____

Sexo _____

Edad años/ meses _____

Edad meses _____

Fecha de Valoración al Inicio _____

Motivo de Interconsulta _____

Antropometría

Peso kg _____ Talla cm _____

Parámetros Bioquímicos al Inicio

GASOMETRIA

pH _____

HCO₃ _____

CO₂T _____

ELECTROLITOS SERICOS

Sodio (Na⁺) _____

Potasio (K⁺) _____

Cloro (Cl⁻) _____

Anión Gap Sérico _____

ELECTROLITOS URINARIOS

Sodio Urinario (Na⁺_u) _____

Potasio Urinario (K⁺_u) _____

Cloro Urinario (Cl⁻_u) _____

Anión Gap Urinario _____

Depuración de Creatinina por Schwartz _____

Tratamiento Dosis en mEqKgdía _____

Parámetros Bioquímicos al momento de la Tipificación

Fecha _____

Edad _____

Peso _____

Talla _____

Parámetros Bioquímicos

Gasometría

pH _____

HCO₃ _____

CO₂T _____

Séricos

Na _____

K _____

Cl _____

Anión Gap sérico _____
Creatinina _____
Schwartz _____
Urinarios
Na⁺ urinario _____
K⁺ urinario _____
Cl⁻ urinario _____
Anión Gap Urinario _____
CO₂T sérico _____
CO₂T urinario _____
Cr sérica _____
Cr Urinaria _____
FeHCO₃ _____

Clasificación de ATR

1= ATR Distal _____
2= ATR Proximal _____
3= ATR Mixta _____
4= ATR Hiperkalemica _____
5= Sin clasificar _____

Ultrasonido Renal

1= Nefrocalcinosis _____
2 =Sin Nefrocalcinosis _____
3= Sin realizar _____

Calciuria en orina de 24 hrs

1= Normal _____
2= Alta _____
3= No se determino _____

Reabsorción Tubular de Fosfatos (RTP)

1= Normal _____
2= Alta _____
3= No se determino _____

Índice de excreción urinaria Calcio/ Creatinina

1= Normal _____
2= Alta _____
3= no se determino _____

Proteinuria

1= Normal _____
2= significativo _____
3= Rango Nefrótico _____
4= no se determino _____

Edad ósea
1= Normal _____
2= Menor a la cronológica _____
3= Mayor a la cronológica _____
4= No se determino _____
Ultima Consulta
Fecha _____
Edad _____
Peso _____
Talla _____
Creatinina _____
Schwartz _____
Na _____
K _____
Cl _____
CO₂T sérico _____
Anión Gap Sérico _____
Tipo de Tratamiento y Dosis en mEqKgdía
1= Citratos con potasio _____
2= Citratos _____
3= Bicarbonatos con potasio _____
4= Bicarbonatos _____
5= Bicarbonatos Intravenosos (IV) _____
Índice de excreción calcio creatinina _____