



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**ASOCIACION ENTRE ACIDOSIS TUBULAR Y ALERGIA  
Y EVALUACION DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO  
EN NIÑOS Y NIÑAS DE 6 MESES A 18 AÑOS**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:**

**NEFROLOGIA PEDIATRICA**

**P R E S E N T A:**  
**Dra. Claudia Pinto Bernal**

**TUTOR DE TESIS**

**DRA. MARA MEDEIROS DOMINGO**  
**Jefe de laboratorio de Investigación en Nefrología**  
**Servicio de Nefrología**



**MÉXICO D.F, MAYO 2013**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

DRA. REBECA GÓMEZCHICO VELASCO

Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

DRA. MARA MEDEIROS DOMINGO

Asesor de Tesis  
Jefe de Laboratorio de Investigación en Nefrología  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

DR. LUIS VELASQUEZ –JONES

Co- Asesor de Tesis  
Jefe de Departamento de Nefrología Pediátrica  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

MC NUTRILOGA GEORGINA TOUISSANT MARTINEZ DE CASTRO

Co-Asesor de Tesis  
Jefe de Servicio  
Laboratorio de Investigación en Nefrología

*A Dios,  
A la Dra. Mara Medeiros*

## INDICE

1. Antecedentes.....	5
2. Marco teórico.....	15
3. Planteamiento del problema.....	15
4. Justificación.....	16
5. Objetivos .....	16
6. Hipótesis .....	16
7. Material y Métodos.....	17
8. Análisis Estadístico.....	19
9. Descripción de variables.....	19
10. Resultados .....	22
11. Discusión .....	25
12. Conclusión .....	25
13. Cronograma de Actividades .....	26
14. Limitaciones del Estudio .....	27
15. Bibliografía.....	28
16. Anexos.....	32

# **ASOCIACIÓN ENTRE ACIDOSIS TUBULAR RENAL Y ALERGIA Y EVALUACION DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES DE 6 MESES A 18 AÑOS**

## **ANTECEDENTES:**

### INTRODUCCION

La acidosis tubular renal (ATR) es un síndrome clínico caracterizado por el desarrollo de acidosis metabólica, debido a una alteración en los túbulos renales que impide la reabsorción del bicarbonato filtrado y la excreción de hidrogeniones en forma de amonio en la orina, con función glomerular normal o relativamente menos deteriorada que la función tubular (1-8). Esta puede ocurrir esporádicamente o como un desorden hereditario, ya sea de forma autosómica dominante o recesiva, o bien ser parte de un trastorno tubular generalizado. En la ATR, las alteraciones funcionales de los túbulos llevan a acidosis metabólica a pesar de la producción normal de ácidos endógenos del metabolismo y la administración de los mismos por la dieta (7). Todas las formas de ATR se caracterizan por una brecha aniónica sérica normal, hipercloremia y acidosis metabólica. Se excluyen, de acuerdo a esta definición las acidosis metabólicas secundarias a insuficiencia renal aguda o crónica, aunque algunas causas de ATR, con el tiempo pueden evolucionar a insuficiencia renal aguda.

### **REGULACION RENAL EN EL EQUILIBRIO ACIDO BASE**

#### REABSORCIÓN DE BICARBONATO

La dieta típica genera aproximadamente 1mEq/Kg/día de hidrogeniones (H<sup>+</sup>) en un adulto y de 1-3mEq/Kg/día en niños (7). Los niños pequeños y escolares generan mayor cantidad de ácido que un adulto en parte por el consumo de buffers o neutralizantes, hidroxilo y fosfato, en el proceso natural de formación del hueso para generar hidroxiapatita. La mayoría de los ácidos generados son entonces neutralizados por el bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) para la formación de ácido carbónico (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), que es eliminado previo a su conversión en agua (H<sub>2</sub>O) y dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) por lo pulmones (7). Por otro lado, a nivel renal para el mantenimiento de este balance, se lleva a cabo la reabsorción del HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> filtrado, eliminación del exceso de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> durante alcalosis metabólica, eliminación de ácidos no volátiles con regeneración del bicarbonato consumido y la eliminación de los aniones o cationes orgánicos no metabolizables que se acumulan después de la sobrecarga de ácidos o bases fijos (5).

Del bicarbonato filtrado, aproximadamente 4500mEq/día, todo es reabsorbido y no se excreta en la orina, de tal manera que del 80 al 90% se reabsorbe en el túbulo contorneado proximal y del 10 al 15% en la porción ascendente gruesa del asa de Henle, el resto, en una pequeña proporción por el túbulo colector. La reabsorción tubular de bicarbonato se acompaña de la excreción de H<sup>+</sup> a la luz tubular, a cambio de Na<sup>+</sup>, a través del intercambiador sodio / hidrogeniones (NHE3) (Fig. 1) y en menor proporción por la bomba H<sup>+</sup> ATPasa; el H<sup>+</sup> se une al HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> y forma ácido carbónico (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) que se transforma por la anhidrasa carbónica luminal (tipo IV) en agua (H<sub>2</sub>O) y bióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), se difunde al interior de la célula donde es hidratado por la anhidrasa carbónica citosólica (tipo II) para formar H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> que se disocia en ión H<sup>+</sup> y un ión HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>; de tal manera que el H<sup>+</sup> es secretado y el HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> sale de la célula por medio de un cotransporte con sodio (NBC-1), codificado en el gen SLC4A4 o por cotransportadores Na<sup>+</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> y K<sup>+</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> o bien un intercambiador Cl<sup>-</sup> x HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>

## ELIMINACIÓN DE ÁCIDOS NO VOLÁTILES Y ACIDIFICACION URINARIA

En el metabolismo diario se producen dos tipos diferentes de ácidos, los volátiles eliminados por los pulmones con CO<sub>2</sub> y los fijos o no volátiles, neutralizados por los sistemas de buffer con el consumo subsecuente de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, los cuales posteriormente se eliminan por secreción tubular, siendo el principal sitio de secreción, las células alfa intercaladas en el túbulo colector. En el interior de la célula se producen H<sup>+</sup> y HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> al igual que en la célula proximal, de tal manera que el H<sup>+</sup> es secretado por la H<sup>+</sup> ATPasa y H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPasa; y ya en la luz tubular los hidrogeniones son neutralizados por el amoníaco (NH<sub>3</sub>) para formar el ión amonio (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) y por otros buffer urinarios; siendo el más importante el fosfato dibásico (HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>) para formar fosfato monovalente (H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>), otros buffer urinarios con menor participación, son la creatinina y los uratos. Los ácidos excretados por los buffers urinarios recibe el nombre de acidez titulable. El amonio es producido en la célula tubular proximal a partir de la glutamina; formando en el proceso bicarbonato y amonio; el cual es secretado en el túbulo proximal y reabsorbido en la porción ascendente gruesa del asa de Henle; se difunde posteriormente al intersticio medular por el sistema multiplicador contracorriente y finalmente secretado por el túbulo colector.

## ETIOLOGIA Y FISIOPATOLOGIA

Los defectos en la reabsorción proximal de bicarbonato o la secreción distal de ácido da lugar a los respectivos síndrome clínicos de ATR proximal o distal(8). Estas alteraciones pueden ser primarias, originadas por defectos genéticos en mecanismos de transporte tubular, o secundarios a enfermedades sistémicas o reacciones adversas de fármacos. Las formas familiares se pueden presentar con diversos patrones hereditarios, de tal manera que la ATR distal puede ser transmitida tanto de manera autosómica dominante o autosómica recesiva, mientras que la forma aislada de ATR proximal usualmente ocurre como una enfermedad autosómica recesiva.

### ATR distal o tipo 1

En la ATR distal existe una alteración en la excreción de iones de amonio ( $\text{NH}_4^+$ ) y acidez titulable en cantidades adecuadas para mantener un equilibrio, ante una producción normal de ácido; el pH urinario es mayor de 6 aún en acidosis. Existe una forma clásica, caracterizada por presentarse con hipokalemia y otra con hiperkalemia. La primera se asocia a un defecto secretor en la ATPasa de  $\text{H}^+$ ,  $\text{H}^+/\text{K}^+$  ATPasa e intercambiadores de  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ , atribuyendo la hipokalemia a pérdidas de potasio en la luz tubular; de manera concomitante existe hipercalciuria e hipocitruuria, con producción urinaria de citratos menor a 100mg/día (5, 7, 9), con riesgo incrementado de nefrolitiasis y nefrocalcinosis, debido a que los hidrogeniones son neutralizados en el hueso produciendo descalcificación ósea, además de que la presencia urinaria de citratos se relaciona con neutralización de calcio libre que impide la formación de cristales a nivel tubular (7). La forma asociada con hiperkalemia es debida a defectos de voltaje principalmente (causado por un potencial intratubular muy negativo a nivel del túbulo colector), resultando en menor secreción de  $\text{H}^+$  y  $\text{K}^+$  ej. amiloride, que inhibe el transporte de  $\text{Na}^+$  en el túbulo colector y defectos estructurales que inhiben la absorción de  $\text{Na}^+$  como anemia de células falciformes) o más comúnmente a la deficiencia o resistencia a la aldosterona (ATR tipo 4).

La etiología de la acidosis tubular distal se puede dividir en desordenes genéticos y adquiridos (10). Dentro de las causas genéticas se incluyen las mutaciones de los genes que codifican para el intercambiador de cloro y bicarbonato (AE1), característico de las forma de transmisión dominante con mutación del gen SLC4A1, o de las subunidades de la bomba H-ATPasa, en la forma de herencia recesiva que además se puede acompañar de sordera neurosensorial (11), con mutación del gen ATP6V1B1 o ATP6V0A4 (Tabla 1). Dentro de las causas adquiridas de ATR distal en pediatría se describen principalmente medicamentos como anfotericina B y litio, desórdenes autoinmunes como síndrome de Sjögren y lupus eritematoso sistémico, así como uropatía obstructiva. (Cuadro 1)(4, 5, 8, 12) Se ha descrito como parte de la clasificación de la ATR distal dos subtipos, descritos como completa e incompleta, que depende de la severidad del defecto en la excreción de hidrogeniones (4). La ATR distal completa como tal induce la acidosis metabólica hiperclorémica en condiciones basales, sin embargo la variedad incompleta, no manifiesta la acidosis metabólica clásica, pero se mantiene la alteración para la acidificación adecuada de la orina. A diferencia de la ATR distal completa, la ATR distal incompleta se caracteriza sólo por la presencia de nefrolitiasis y nefrocalcinosis, y en ocasiones por falta de ganancia pondo estatural en niños, que se ha descrito con mejoría posterior a la administración continua de bicarbonato, aún sin acidosis.

#### **Cuadro 1. Causas de acidosis tubular renal distal**

A. Primaria Genética Esporádica
---------------------------------------



- B. Secundaria
  - Osteoporosis
  - Deficiencia de anhidrasa carbónica II
  - Síndrome de Ehlers-Danlos
  - Enfermedad de Wilson
  - Eliptocitosis hereditaria
  - Enfermedad de células falciformes
  - Síndrome de Marfán
  - Nefronoptisis
  - Enfermedad de Fabry
  - Hiperoxaluria primaria
  - Hipergamaglobulinemia
  - Síndrome de Sjögren
  - Lupus eritematoso
  - Amiloidosis
  - Hepatitis crónica activa
  - Cirrosis hepática
  - Tiroiditis
  - Nefrocalcinosis
  - Trasplante renal
  - Pielonefritis crónica
  - Hipertiroidismo
  - Desnutrición
  - Anfotericina B
  - Litio
  - Tolueno
  - Analgésicos
  - Amiloride
- C. Acidosis tubular distal hiperkalémica
  - Hipoaldosteronismo primario o secundario
  - Insuficiencia suprarrenal
  - Seudohipoaldosteronismo
  - Espironolactona
  - Trimetoprim
  - Anti-inflamatorios no esteroideos
  - Bloqueadores beta adrenérgicos
  - IECA's
  - Ciclosporina
  - Uropatía obstructiva
  - Nefropatías túbulo-intersticiales
- D. Acidosis tubular distal con pérdida de bicarbonato

### ATR proximal o Tipo 2

La ATR proximal se origina por la alteración en la reabsorción normal de bicarbonato en el túbulo proximal, sitio de absorción del 85 a 90% del filtrado; esta alteración provoca mayor carga de bicarbonato hacia el túbulo distal, superando su capacidad de absorción, provocando finalmente bicarbonaturia y acidosis metabólica. Se puede presentar como un

defecto aislado, pero se asocia más comúnmente a una disfunción tubular proximal generalizada llamada síndrome de Fanconi, con presencia además de bicarbonaturia de glucosuria renal, fosfaturia, uricosuria, aminoaciduria y proteinuria tubular.

Como defecto aislado de la ATR proximal se identifica una forma esporádica asociada a una capacidad disminuida de reabsorción tubular de bicarbonato, explicada por inmadurez del túbulo, además de una forma autosómica recesiva con mutación del gen SLC4A4, que codifica para el cotransportador de sodio – bicarbonato (NBC) rara y que ocasiona acidosis metabólica severa con retardo en el crecimiento y anomalías oculares como glaucoma y cataratas. Asociada al Síndrome de Fanconi, se incluyen formas hereditarias o adquiridas, siendo algunos ejemplos de las formas hereditarias la cistinosis, tirosinemia tipo 1, galactosemia, enfermedad de Wilson y mitocondropatías. En las causas adquiridas se tiene principalmente la exposición a fármacos como aminoglucósidos, cisplatino e ifosfamida y metales pesados como mercurio, plomo y cadmio (Cuadro 2)(3).

## **Cuadro 2. Causas de acidosis tubular renal proximal**

<p>A. Aislada</p> <p>Primaria (esporádica o familiar)</p> <p>Inhibición de la anhidrasa carbónica</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Acetazolamida</li><li>- Deficiencia de anhidrasa carbónica</li><li>- Osteoporosis, con deficiencia de anhidrasa carbónica II</li></ul> <p>B. Generalizada</p> <p>Primaria (esporádica o familiar)</p> <p>Errores innatos del metabolismo</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Cistinosis</li><li>- Síndrome de Lowe</li><li>- Intolerancia hereditaria a la fructosa</li><li>- Tirosinemia</li><li>- Galactosemia</li><li>- Enfermedad de Wilson</li><li>- Deficiencia de piruvato carboxilasa</li><li>- Leucodistrofia metacromática</li><li>- Enfermedad por atesoramiento de glucógeno</li></ul> <p>Alteraciones disproteinémicas</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Mieloma múltiple</li><li>- Enfermedad de cadenas ligeras</li><li>- Gammapatía monoclonal</li><li>- Amiloidosis</li></ul> <p>Deficiencia de vitamina D, dependencia o resistencia</p> <p>Enfermedad renal intersticial</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Síndrome de Sjögren</li><li>- Enfermedad meduloquística</li><li>- Rechazo temprano a injerto renal</li><li>- Trombosis crónica de vena renal</li></ul> <p>Toxinas</p>
---

- Tetraciclinas caducas
- Plomo
- Mercurio
- Gentamicina
- Cadmio
- Ácido maléico
- Misceláneos
- Síndrome nefrótico
- Hemoglobinuria paroxística nocturna
- Cardiopatía congénita

### ATR mixta o Tipo 3

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

### CUADRO CLÍNICO

Las características clínicas que sugieren la presencia de ATR incluyen retardo en el crecimiento, falla para crecer, poliuria, polidipsia, raquitismo refractario a tratamiento y constipación (1, 8). La detención o retardo del crecimiento, es una de las manifestaciones principales, debido a la asociación de la acidosis con inhibición de la amplitud de pulsos de hormona del crecimiento, así como la secreción total de la misma, además de alteraciones asociadas con la expresión de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) (3).

En la ATR distal o tipo 1 las manifestaciones varían dependiendo de la etiología subyacente. En las formas recesivas se asocian generalmente a manifestaciones más severas, como acidosis metabólica severa (bicarbonato incluso menor a 10meq/L), hipokalemia moderada a severa (potasio menor a 3meq/L) que puede llevar a debilidad muscular y constipación, nefrocalcinosis, vómito, deshidratación, falla para crecer, raquitismo y en algunos casos sordera. En formas dominantes, las manifestaciones se presentan por lo general en la adolescencia o etapa adulta, siendo el hallazgo principal la nefrolitiasis o nefrocalcinosis, acidosis metabólica leve (bicarbonato sérico de 15 a 21meq/L), hipokalemia de leve a moderada (entre 3 y 3.4meq/L) y raramente alteración ósea o alteración del crecimiento (1, 5, 8).

En la ATR proximal o tipo 2, además de las alteraciones bioquímicas antes mencionadas, el síndrome de Fanconi se manifiesta como falla para crecer, que puede ser secundaria a la hipofosfatemia, acidosis persistente, hipokalemia crónica y raquitismo; episodios de hipovolemia debido a poliuria asociada a alteración en la concentración urinaria (3).

## DIAGNÓSTICO

En general, la ATR debe ser sospechada cuando encontramos acidosis metabólica que se encuentra acompañada de hipercloremia y anion gap plasmático normal, en aquel paciente sin evidencia de pérdidas gastrointestinales de bicarbonato y que no se encuentra con ingesta de acetazolamida o ácidos exógenos, además de contar con la sospecha clínica con síntomas mencionados anteriormente o únicamente detención del crecimiento o falta de aumento de peso (3, 5, 8).

La evaluación de un paciente con la sospecha diagnóstica se describe de manera sistematizada en el gráfico 1. No es obligatorio realizar todos los exámenes referidos, sino de primera instancia determinación en suero de creatinina, urea; gasometría venosa, sodio, potasio, cloro, CO<sub>2</sub>t (muestra tomada SIN torniquete), calcio, fósforo; de esta forma evaluamos función renal que debe ser normal, el estado acido-base donde se debe evidenciar la acidosis metabólica, las concentraciones de los electrolitos para confirmar presencia de hipercloremia que siempre acompaña a esta entidad, así como hipo o hipercalcemia; examen general de orina en una muestra matutina sin ingestión de líquidos por 8 a 12 hrs, para medición de creatinina, sodio, potasio, cloro, bicarbonato, calcio y fósforo; para observar pH urinario y anión Gap urinario; siendo posible con estos estudios sospechar o diagnosticar las nefropatías principales y valoración integral de ATR (3).

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

Existen pruebas funcionales descritas para el diagnóstico de ATR, que no son realizadas de manera rutinaria por ser laboriosas y requerir de una metodología especial para su realización, a no ser que sea necesario la mejor caracterización del problema de acidificación (7).

La prueba clásica para el diagnóstico es la de acidez titulable, que determina la excreción neta de ácido durante acidosis espontánea o bien posterior a la administración de ácido, administrado sobre todo en caso de acidosis leve, usando de manera tradicional, una dosis de 150 – 300 mg/kg de cloruro de amonio (NH<sub>4</sub>Cl); la orina es recolectada por 4 a 8 horas para cuantificación de pH urinario, acidez titulable (que se define como la cantidad necesaria de NaOH necesaria para incrementar el pH urinario a 7.4) y amonio. En esta prueba la respuesta normal consiste en disminución del pH urinario a menos de 5.2 y un aumento de la acidez titulable por arriba de 33 mEq/min/1.73 m<sup>2</sup>SC, con amonio medido por arriba de 46 mEq/min/1.73m<sup>2</sup> (7); con fines de clasificación, la excreción de amonio, la acidez titulable y la excreción neta de ácidos son bajas en la ATR distal y normales o ligeramente disminuidas en la ATR proximal, la prueba tiene su principal utilidad para el

diagnóstico de ATR distal incompleta (13-15). Esta prueba ha caído en desuso por su efectos secundarios a la administración de cloruro de amonio como náuseas y vómito.

Otra método diagnóstico es la prueba con furosemide o sulfato de sodio, que ayuda a determinar el mecanismo del defecto de acidificación en el túbulo contorneado distal. Las respuestas al furosemide o el sulfato de sodio ayuda a determinar el sitio posible y mecanismo del defecto de acidificación (16). La prueba con furosemide se inicia con la toma de una muestra basal de orina y posteriormente administración en bolo de 1 a 2mg/Kg del fármaco y posteriormente toma de muestras de orina horarias para determinar concentración de  $K^+$  y pH urinario. En algunos protocolos se lleva a cabo la administración oral de fludrocortisona (1mg) la noche previa al estudio, para incrementar la respuesta esperada (1). El furosemide, causa un incremento en la liberación distal de  $Na^+$  y  $Cl^-$ . El  $Na^+$  es reabsorbido, pero la reabsorción insuficiente de  $Cl^-$ , provoca electronegatividad luminal, con incremento en la secreción de hidrogeniones (16). La respuesta normal esperada es disminución en el pH urinario menor a 5.3 y el doble de excreción urinaria neta de ácido y potasio 2 a 5 horas posterior a la administración, sin embargo en pacientes con ATR distal hipokalémica por defecto en la ATP asa de  $H^+$ , el pH urinario no disminuye, pero la excreción de  $K^+$  incrementa en respuesta al furosemide dado a que la función en las células principales se encuentra intacta. En pacientes con defecto de la bomba de ATP asa de  $H^+$  limitado a la médula muestra un incremento normal en la secreción de  $H^+$  y  $K^+$ , debido a que la función del túbulo cortical es estimulada de manera apropiada por incremento en la electronegatividad. Aquellos pacientes con defecto primario en la reabsorción cortical de  $Na^+$  (defecto de voltaje) tienen hiperkalemia basal y no incremento en la excreción de  $H^+$  o  $K^+$  posterior a la administración, debido a que la electronegatividad luminal no es potenciada. La prueba es normal también en ATR tipo 4, defectos dependiente de voltaje reversibles (ATR inducida por litio) y ATR proximal. La infusión de sulfato de sodio (0.25 a 0.5g/Kg) es usado principalmente con fines experimentales para corroborar la secreción distal de  $H^+$ , ya que el sulfato es reabsorbido poco en el túbulo distal, incrementando la electronegatividad luminal y por lo tanto facilitando la secreción de  $H^+$  y disminución del pH (2, 3).

En ocasiones, también se utiliza la prueba de Determinación máxima de la  $pCO_2$  urinaria. Esta prueba se considera la más sencilla de realizar y la más sensible, pero se debe contar con una gasometro el cual permita medir la  $pCO_2$  en orina. Esta prueba de acidificación urinaria distal consiste en la administración de una carga oral de bicarbonato de sodio para alcalinizar la orina junto con azetazolamida que es un inhibidor de la anhidrasa carbónica con el fin de aumentar la  $pCO_2$  secundaria a la disociación de ácido carbónico y  $CO_2$  que se da a partir de tener una orina muy alcalina. Para que la prueba sea válida debe tener una concentración urinaria de Bicarbonato mayor a 80 mEq/l. El gradiente entre  $pCO_2$  plasmática y  $pCO_2$  urinaria debe ser mayor a 30 mmHg en niños sanos, cuando hay alteración de la acidificación distal este gradiente se va a encontrar bajo, y si es alteración proximal la prueba se va a encontrar normal.

## TRATAMIENTO

Las metas del tratamiento para la ATR no solo se enfocan en la corrección de las anomalías bioquímicas, sino también en fundamentar la mejoría en el crecimiento de los pacientes y prevenir la progresión de la nefrocalcinosis y el desarrollo de insuficiencia renal crónica a todas las edades. La base del tratamiento es la administración continua de cantidades apropiadas de alcalinizante en forma ya sea de bicarbonato o citratos. El aporte alcalino administrado deberá compensar las pérdidas urinarias de  $\text{HCO}_3^-$  y compensar al ácido generado por el catabolismo de proteínas y el crecimiento esquelético. Los alcalinizantes más usados son el bicarbonato de sodio, mezclas de bicarbonato de sodio y de potasio, así como soluciones de citratos. Habitualmente con las dosis de 3 – 5mEq/Kg/día en la ATR distal y de 10 a 15 mEq/Kg/día en la ATR proximal divididas en 3 a 4 tomas. Como regla general, se inicia el tratamiento con dosis baja, ajustándola cada 3 a 4 días hasta corregir la acidosis metabólica. El problema en niños pequeños es la aceptación del alcalinizante, por lo que su mezcla con agua, jugo, leche es válida para el apego adecuado al tratamiento, en pacientes de esta edad por lo general es mejor tolerado el tratamiento en forma de citrato que como bicarbonato. En niños mayores existe la opción para la deglución de cápsulas con bicarbonato o citrato de sodio o de potasio. Habitualmente no es necesario el suplemento de potasio, ya que la corrección de la acidosis mediante la administración de bicarbonato, disminuye la eliminación renal de potasio. De ser requerido puede ser administrado como bicarbonato de potasio (5, 8, 17).

## EXPERIENCIA HIMFG

Se realizó un estudio retrospectivo de 12 meses (1 de mayo 2009 a 31 de mayo 2010), 82 pacientes fueron evaluados por sospecha de ATR. 35% fueron enviados por el servicio de gastroenterología y tenían antecedente de intolerancia a la proteína de la leche, sin embargo se trató de un estudio retrospectivo, no se especifica cómo se hizo el diagnóstico, sin embargo muchos pacientes del hospital se catalogan como alergia proteína de la leche por pruebas de restricción y no por estudios de laboratorio, según la capacidad económica del paciente (18).

## ALERGIA ALIMENTARIA Y ACIDOSIS TUBULAR RENAL

La alergia alimentaria se define como un efecto adverso que resulta de una respuesta inmune específica que es reproducible con la exposición a un alimento determinado. Se refiere a una respuesta inmunológica anormal mediada por inmunoglobulina E ante la presencia de un alérgeno, provocando una respuesta inflamatoria en el órgano blanco (19, 20).

Se presenta en diversas entidades como son rinitis, asma, urticaria, dermatitis atópica, anafilaxia, diarrea, constipación intestinal, vómito, enfermedad por reflujo gastroesofágico, cistitis.

La alergia alimentaria se debe considerar en personas que se presentan con anafilaxia o con la presencia de cualquier síntoma que sugiera rinitis, asma, dermatitis y que se

presenten durante las horas siguientes a la ingesta del alimento. Su presencia se confirma realizando el diagnóstico de alergia alimentaria basado en una historia clínica y prueba de reto alimentario; se pueden utilizar las pruebas cutáneas que miden IgE, pero estas solo detectan sensibilización alérgica (20, 21).

La alergia es un estado inflamatorio en donde hay liberación de citocinas. Se ha visto el factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) es una citocina proinflamatoria y pro-alérgica que induce liberación de interleucina 8 (IL8) y de factor quimioatrayente de monocitos 1 (MCP1) por los mastocitos, entre otras citocinas (22, 23). Se ha encontrado elevación de TNF alfa en suero niños con reflujo gastroesofágico y alergia a la proteína de la leche, que disminuye con el tratamiento (24).

El MCP1 es una quimiocina inflamatoria implicada en diversos padecimientos incluyendo alergia y asma (25). Específicamente en relación a nefropatías se ha visto implicado en la infiltración de células inmunocompetentes en tejido renal tanto en padecimientos inmunológicos como no inmunológicos (26-28).

Los componentes funcionales de la nefrona (glomérulo, túbulo y túbulo-intersticio) se convierten en compartimentos inmunes durante procesos inflamatorios. Varias células de la nefrona tienen capacidades inmunes como la célula mesangial, que expresa receptores de citocinas y realiza fagocitosis, el endotelio fenestrado, que expresa moléculas de adhesión y puede funcionar como célula presentadora de antígeno; el podocito, que tiene receptores de quimiocinas, complemento y ATII (29, 30). En cuanto a las células tubulares, algunos transportadores pueden verse influidos por inflamación.

El riñón puede funcionar como un órgano linfoide terciario, en donde en procesos inflamatorios crónicos los efectores del sistema inmune se organizan en tejido linfoide terciario dentro del órgano afectado. Los linfocitos B se reclutan en el riñón en muchas enfermedades renales y tienen preferencia por el túbulo-intersticio, junto con células T y células dendríticas forman agregados nodulares alrededor de nuevos vasos linfáticos. Estos linfocitos B intrarenales pueden ser parte de un sistema local que estimula el sistema inmune al funcionar como células presentadoras de antígeno, produciendo linfocinas y neoangiogénesis linfática (31), esta situación se ha documentado en pacientes con síndrome de Sjogren, que pueden presentar acidosis tubular renal distal (12, 32).

En nuestro país, el grupo de nefrología del INP reportó la asociación entre alergia alimentaria y acidosis en niños, 28% de los pacientes con acidosis tubular renal primaria tuvieron alergia a la proteína de la leche (33).

Recientemente Laforenza y col. Describieron que la expresión de algunos transportadores (incluido el NHE3 y SGLT) y de acuaporinas disminuye en biopsias duodenales de pacientes con enfermedad celiaca no tratados, y mejora con una dieta libre de gluten (34), se desconocen los mecanismos que regulan la disminución en la expresión génica de estas proteínas en la enfermedad celíaca, y lo que es aún más interesante, si esto puede ser extensivo a riñón.

## **MARCO TEÓRICO**

La acidosis tubular renal (ATR) comprende defectos de transporte en reabsorción de bicarbonato y excreción de hidrogeniones. Se clasifica según estudios clínicos o funcionales: Distal, proximal, combinada e hiperkalémica. En general se caracteriza por una tasa de filtración glomerular normal y acidosis metabólica hiperclorémica con brecha aniónica plasmática normal y clínicamente retardo en el crecimiento ponderal, poliuria, polidipsia, raquitismo refractario. Para el diagnóstico es necesario la determinación de variables séricas y urinarias, principalmente brecha aniónica plasmática y urinaria, pH urinario, potasio y fracción excretada de bicarbonato. La alergia alimentaria se refiere a una respuesta inmunológica anormal, mediada por IgE, ante la presencia de un alérgeno (alimentario y/o del ambiente), que provoca una respuesta inflamatoria sistémica, que puede manifestarse a nivel de aparato gastrointestinal (Diarreas, estreñimiento, sangrado), piel (dermatitis atópica) respiratorio (Rinitis, asma). Recientemente llamó la atención los reportes de la asociación entre la alergia alimentaria con acidosis tubular renal en México, sin evidencia internacional al respecto, por este motivo consideramos necesario investigar si los niños con ATR presentan clínicamente manifestaciones de alergia alimentaria y sensibilización a uno o a varios alimentos. Para probar si existe alergia será necesario hacer reto alimentario debido que se considera el estándar de oro para el diagnóstico de la misma.

En los últimos años ha habido un incremento en el número de consultas que se dan por acidosis tubular renal, cerca del 40% de los niños son referidos por el servicio de Gastroenterología, la mayoría de los cuales tienen antecedente de alergia alimentaria, sin embargo esta relación no se ha estudiado en forma intencionada. Recientemente se ha descrito al riñón como un órgano linfoide terciario y puede ser un blanco más en el espectro de afección de alergias alimentarias; por esta razón se decide realizar un estudio prospectivo para evaluar la probable asociación entre Acidosis tubular renal y alergia alimentaria, así como la respuesta al manejo nutricional con restricción del alimento causal evaluando crecimiento ponderal y el control de la acidosis metabólica.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La ATR es el motivo de consulta nefrológica más frecuente en nuestro hospital. Se desea esclarecer si existe una relación entre alergia alimentaria y el desarrollo de ATR, y si la afección renal mejora al remitir la alergia, así como el crecimiento y desarrollo del paciente y de esta manera evaluar en estos casos la necesidad de tratamiento con solución de citratos.



## **JUSTIFICACION**

La ATR es una consulta muy frecuente en nefrología dado las manifestaciones que presenta, como es talla baja, poca ganancia de peso, falla de medro, poca aceptación de vía oral, y desarrollo de nefrocalcinosis entre otros, pero se estima que la prevalencia sea de 35 casos por cada 10,000 expedientes según una revisión que se realizó en el Instituto Nacional de Pediatría; así como la incidencia de enfermedades hereditarias renales, siendo la más frecuente la enfermedad poliquística renal. De esta manera, se busca evaluar la presencia de otras patologías asociadas, en este caso, alergia alimentaria, que expliquen tanto la presencia de acidosis como la falla de medro; y de esta misma forma confirmar el diagnóstico de Acidosis tubular renal; y así evaluar la necesidad o no de un tratamiento específico como es la administración de solución alcalinizante, la cual como cualquier otro medicamento tiene efectos secundarios como irritación gastrointestinal y disminución de la ingesta.

## **OBJETIVOS**

### GENERAL

-Describir el número de casos de ATR en HIM, confirmar su diagnóstico y evaluar la presencia de manifestaciones alérgicas asociadas.

### ESPECIFICOS

- Confirmar el diagnóstico de ATR mediante prueba de acidificación tubular.
- Describir la respuesta al tratamiento médico con base en el crecimiento y desarrollo del paciente así como la presencia o no de nefrocalcinosis.
- Identificar el número de pacientes con ATR que tienen además alergia alimentaria
- Identificar si al remitir la alergia alimentaria se remiten también los datos de ATR

## **HIPOTESIS**

¿Existe relación entre alergia alimentaria y acidosis tubular renal? Los pacientes presentan mejoría en ganancia de peso y talla con el manejo con citratos o mejoran al mejorar los síntomas de alergia?

## **MÉTODOS**

Estudio prospectivo y descriptivo de pacientes que acudan a valoración nefrológica de primera vez por sospecha de ATR con presencia de acidosis metabólica confirmada en el Hospital Infantil de Mexico

Criterios de inclusión:

1. Pacientes de ambos géneros y cualquier grupo pediátrico valorado en la consulta externa de Nefrología con diagnóstico de ATR con presencia de acidosis metabólica entre 6 meses y 18 años de edad

Criterios de eliminación:

1. Pacientes que no acudan a seguimiento y valoración médicos.
2. Pacientes en quienes al realizar la valoración completa se descarta el diagnóstico de ATR.
3. Pacientes con ATR secundaria (p.ej. urópatas, toxicidad por quimioterapia, cardiopatía, glucogenosis, cistinosis, etc.)

En caso de confirmarse ATR se iniciará manejo con solución de citratos o de bicarbonatos para lograr cifras normales del  $\text{HCO}_3$  según grupo de edad, y orientación dietética (Lic. Georgina Toussaint); de acuerdo al tipo de alergia alimentaria establecida, serán vigilados por el Departamento de Alergia con retiro del alérgeno en la dieta, y evaluados por el Departamento de Gastroenterología para descartar alteraciones funcionales que expliquen también el bajo peso o falla de medro que presente el paciente.

Recolección de Datos:

Se incluyeron 21 niños con sospecha de Acidosis Tubular Renal demostrada por la presencia de acidosis metabólica que acudieron a consulta de primera vez de nefrología al Hospital Infantil de México Federico Gomez asociado a antecedente de algún síntoma de alergia o antecedente de alergia alimentaria ya confirmada.

En aquellos pacientes con diagnóstico previo de ATR se decidió suspender el tratamiento con solución alcalinizante ya sea solución de citratos o bicarbonato mínimo 5 días antes de realizar la valoración inicial para disminuir el riesgo de sesgo en las diferentes variables medidas.

En cada paciente se evaluaron los siguientes parámetros:

- Edad
- Género
- Antecedente de: Prematurez, Peso al nacer, Atopia familiar, diagnóstico previo de ATR y manejo previo con solución alcalinizante

- Peso
- Talla

Para la confirmación del diagnóstico se tomaron muestras iniciales de:

- Examen general de orina para evaluar pH urinario y otras alteraciones que expliquen presencia de acidosis metabólica como Glucosuria, proteinuria, o sedimentos urinarios sugestivos de infección de vías urinarias.
- Gasometría venosa arterializada (muestra obtenida sin torniquete, con previo calor en extremidad) para confirmación de acidosis metabólica,
- Determinaciones séricas de Sodio, Potasio, Cloro, Calcio, Fósforo, Creatinina sérica y nitrógeno ureico, resultados con los cuales se procedió a medir Anión Gap sérico y Tasa de filtración glomerular mediante fórmula de Schwartz para evaluación de función renal
- Determinaciones urinarias de: Creatinuria, Calciuria, Sodio, Potasio y Cloro en orina para medición de Calciuria, Anión Gap urinario

Al confirmar el diagnóstico de Acidosis metabólica, asociado a la presencia de algún síntoma de alergia, se procedió a realizar en cada paciente la prueba de acidificación con Furosemida. Se administró posterior a la toma de los exámenes iniciales Furosemida a 1 mg/kg y se recolectaron las muestras de orina obtenidas en las siguientes 4 horas para la determinación del pH urinario y evaluar así la capacidad de acidificación tubular de cada paciente. Se consideró como una prueba normal de acidificación con Furosemida la presencia de pH urinario menor de 5,00

Se solicitó ultrasonido renal a cada paciente para evaluar morfología renal, así como presencia o no de nefrocalcinosis. Aquellos pacientes que tenían ya ultrasonido renal se revisó el expediente para evaluar su resultado.

Cada paciente fue valorado por el servicio de Nutrición (Licenciada Georgina Touissant) recibiendo asesoría nutricional de acuerdo a la probable restricción dietética identificada en cada paciente, en aquellos en que no se ha identificado alimento causante de la alergia se indicó dieta normal para la edad, y en aquellos que se realizó diagnóstico de desnutrición se indicó dieta con base a 150 kcal/kg (41)

Se inició valoraciones por los departamentos de Alergia y Gastroenterología. El departamento de Alergias para confirmar la alergia alimentaria y evaluar a que tipo de alimento mediante la realización de "Prick-test" por parte del departamento de Alergia, así como determinación de IgE; en casos dudosos se procederá a confirmar con la realización de pruebas cutáneas. El departamento de Gastroenterología para descartar alteración funcional gastrointestinal que explique también la presencia de la sintomatología del paciente.

Se realizó al mes de intervención nutricional nueva valoración de peso y talla, así como nueva gasometría venosa arteriolizada, examen general de orina y determinaciones séricas de CO<sub>2</sub> total, Sodio, Potasio y Cloro.

## **PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO**

Se realizó estadística descriptiva, expresando los datos como promedio  $\pm$  desviaciones estándar para variables con distribución normal y medianas con valores mínima y máximo para variables con distribución anormal.

Se describió el porcentaje de pacientes con ATR que presentan además alergia alimentaria.

Se describió el estado nutricional y antropometría basal y al mes en los pacientes que se evaluaron nuevamente al mes posterior a la intervención inicial.

Los cambios basales y al mes se analizaron con t de student pareada. Se considerara una  $p < 0.05$  como estadísticamente significativa.

## **DESCRIPCION DE VARIABLES:**

### **Peso:**

Es una unidad de medida antropométrica en kilogramos y se valora es estado nutricional según el Z score para el peso de acuerdo a la edad. Se define de acuerdo a la OMS como peso normal entre -1,5 a 2 DS, peso alerta entre -1,5 a -2 DS, bajo peso -2 DS y muy bajo peso -3 DS. Se considera una variable dependiente cuantitativa continua.

### **Talla:**

Es la medida antropométrica de la estatura que se mide en centímetros a través de una cinta métrica estando el paciente de pie o acostado en menores de 1 año. Se valora según el Z score para la talla de acuerdo a la edad. Se clasifica según la OMS en talla alerta entre -1,5 a -2 DS, talla baja entre -2 DS a -3 DS y talla muy baja menor de -3 DS. Es una variable dependiente cuantitativa continua.

### **Acidosis metabólica**

Es la condición causada por la ganancia de bicarbonatos o pérdida de hidrogeniones del espacio extracelular. (Winters, R Acid base Physiology in Medicine)

En el cuadro se muestran los valores normales de gases sanguíneos según la edad.

Edad	pH	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	HCO <sub>3</sub> (mmHg)
RN 1 día	7.26—7.27	60	55	19

RN > 1 día	7.37	70	33	20
Lactante (1-24 meses)	7.40	90	34	20
Niñez (7-19 a)	7.39	96	37	22
Adulto >19 años	7.35-7.45	90-110	35-45	24-26

El pH sanguíneo es muy bajo en la acidosis metabólica descompensada, bajo en la parcialmente compensada y normal en la acidosis compensada, por lo que para el diagnóstico se considerará la cifra de bicarbonato (o CO<sub>2</sub>t) sérico. Esta es una variable dependiente cuantitativa continua; y su escala de medición es la anteriormente mostrada con esos rangos de niveles.

### **Hipercloremia**

Niveles séricos de cloro >110 mEq/L. Se considera una variable cuantitativa continua independiente con un rango de normalidad desde 90-107 mEq/L; teniendo en cuenta que para el diagnóstico de Acidosis metabólica hiperclorémica el resultado positivo es mayor de 110 mEq/L.

### **Brecha aniónica sérica**

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

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

Se consideran como valores normales de 8 a 16mmol/L. Es otra variable cuantitativa continua dependiente. Su medición se realiza con la fórmula anteriormente descrita y se basa en los valores séricos de Sodio, Cloro y Bicarbonato.

### **Brecha aniónica urinaria**

Tiene el mismo significado que en el caso de la determinación sérica y de manera indirecta representa la cantidad de amonio excretado por la orina en pacientes con acidosis metabólica hiperclorémica. Al realizar esta prueba se asume que mientras la acidosis metabólica por pérdidas extrarrenales de bicarbonato (diarrea) se asocia con excreción urinaria suficiente o incrementada de NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, la excreción es baja en los pacientes con ATR, reflejándose con un resultado positivo del cálculo, con Cl<sup>-</sup> menor a la suma de Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>, el cual para considerarse como prueba positiva debe ser mayor de 50. Es una variable dicotoma cualitativa dependiente. Se obtiene mediante la fórmula:

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

### **Filtración glomerular**

Reflejo de la función renal que en este caso se determinó mediante la fórmula de Schwartz, que expresa la filtración glomerular en mL/min/1.73m<sup>2</sup>SC. Se calculó mediante la fórmula

$$FG = KL / Cr$$

En donde **L** representa la talla corporal en cm, **Cr** la creatinina plasmática en mg/dL y **k** a una constante de proporcionalidad en función de la excreción de creatinina urinaria por unidad de talla corporal, de 0,33 para niños menores de 1 año con antecedente de prematuridad, 0.45 para niños menores de un año, 0.55 para niños de 1 a 13 años, 0.55 para adolescentes y adultos de sexo femenino y 0.7 para los de sexo masculino(35-37). Esta es una variable cuantitativa continua independiente. Su escala de medición es ml/min/1,73.

### Hiper calciuria

Se define como alteración en los rangos esperados para la edad en una relación calcio – creatinina eventual o bien recolección de orina en 24 hrs para determinar Ca<sup>+</sup> en mg/Kg/día. Es una variable independiente cualitativa dicotoma dado que el paciente presenta o no hiper calciuria. Se considera dentro de la normalidad para cualquier edad calciuria de 24 horas menor a 4mg/Kg/día y relación calcio – creatinina ajustada a edad de acuerdo a lo establecido en el cuadro 3:

Cuadro 3. Relación Calcio/creatinina en orina según edad (38)

Edad	Valor normal
< 12 meses	0.81
1-3 años	0.53
3-5 años	0.39
5-7 años	0.28
> 7 años	0.21

### **RESULTADOS :**

Se estudiaron 21 pacientes con sospecha de Acidosis Tubular renal asociado a presencia de algún síntoma que sugiera alergia encontrando la manifestación respiratoria como síntomas más frecuente, seguido por los síntomas gastrointestinales, las manifestaciones cutáneas como dermatitis fue la menos frecuentes, y en dos casos se observó asociado a presencia de síntomas gastrointestinales. De los cuales 15 (71.4%) son género femenino y 8 (40%) género masculino y con edad promedio de 4 años 6 meses. De estos 1

paciente tenía antecedente de Malformación anorectal secundario a lo cual tuvo ileostomía la cual se cerró a los 2 años 8 meses, lo cual puede condicionar a un bajo peso y talla; 3 con antecedente de Reflujo gastroesofagico que también puede afectar el crecimiento de los niños, y 1 paciente se encontraba recibiendo Hormona de crecimiento por talla baja. Así mismo, de este total de paciente 4 (20%) también tenían antecedente de prematurez y por lo tanto bajo peso al nacer.

12 (57.1%) de los 21 pacientes tenían diagnóstico ya establecido de Acidosis Tubular Renal no especificada y recibieron manejo con solución alcalinizante, 3 con solución de bicarbonato y 11 con solución de citratos con una dosis promedio de 3,5 mEq/kg/día con dosis mínima 2 mEq/kg/día y máxima 5 mEq/kg/día.

<b>Tabla 1. Características demograficas de los pacientes</b>			
	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>Genero</b>			
Femenino	13	61.9	
Masculino	8	38.0	
<b>Prematurez</b>	4	19.0	
<b>Dx. previo de ATR</b>	12	51.1	
<b>Antropometría</b>	<b>Mediana</b>	<b>Val min</b>	<b>Val max</b>
Z score peso	- 2.03	- 6.16	1.83
Z score talla	- 1.66	- 4.03	0.47
Z score IMC	- 0.43	- 2.94	6.36

Todos los pacientes al ingreso presentaron al menos un síntoma de alergia referido por los padres. Los más frecuentes fueron respiratorios en 9 pacientes (42.8%), seguido de síntomas gastrointestinales en 7 (33.3%), cutáneos como dermatitis en 3 (14.2%) y mixtos (respiratorio/gastrointestinal-cutaneos/gastrointestinales) en dos (9.5%). Siete pacientes (33.3%) tienen prueba con IgE total, la cual se encontró elevada en 5 (71.4%) de estos pacientes. Han sido evaluados a la fecha de los 21 pacientes iniciales, siete por el departamento de Alergias del HIMFG, encontrando diagnóstico de alergia a la leche, maiz, soya mediante prueba cutanea en un paciente y de alergia al jitomate en dos.

<b>Tabla 2. Presencia de síntomas sugestivos de Alergia</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Respiratorios</b>	9	42.8
<b>Gastrointestinales</b>	7	33.3
<b>Piel</b>	3	14.2
<b>Mixtos</b>	2	9.5

A la valoración antropometrica, se encontraron 8 (40%) niños con bajo peso, muy bajo peso 3 pacientes (15%), 4 pacientes (19%) con peso alerta, restando 6 pacientes (47.6%) con peso normal. La talla se vió menos afectada, encontrándose menos 2 desviaciones

estándar en 6 (28.5%) pacientes y menor a 3 desviaciones estándar en dos pacientes (9.5%), y con compromiso de peso para la talla utilizando como medida el índice de masa corporal solo 2 (9.5%) pacientes, el resto se encontraron dentro los rangos normales.

Respecto a las variables bioquímicas, los 21 pacientes presentaron acidosis metabólica tanto por nivel de HCO<sub>3</sub> en gasometría como nivel de CO<sub>2</sub> total; con anión gap sérico normal, excepto en 10 (50%) pacientes que presentaron anión gap sérico elevado, ningún paciente presentó hipercloremia mayor de 110 mEq/L con un promedio de 104.6 mEq/L. De acuerdo a esto ningún paciente se encontró con Acidosis metabólica hiperclorémica. Respecto al pH urinario basal 8 (40%) pacientes se encontraban con pH urinario ácido menor de 5,5 y 4 de estos pacientes recibían manejo para Acidosis Tubular Renal. Al realizar el anión gap urinario en 19 (90.4%) pacientes se encontró positivo, pero solo mayor de 50 en 4 pacientes (19%). Hiper calciuria solo se encontró en 1 (4.7%) paciente con USG renal normal. Se realizó Ultrasonido renal en 15 (71.4%) pacientes, de los cuales 1 paciente se reportó con hallazgo de probable nefrocalcinosis.

<b>Tabla 3. Características de las Variables Bioquímicas</b>					
			<b>Mediana</b>	<b>Val min</b>	<b>Val max</b>
<b>HCO<sub>3</sub>/CO<sub>2</sub> total</b>			17.9	13.0	20.8
<b>Cloro sérico</b>			104.0	102	109
<b>Potasio sérico</b>			4.37	2.95	5.1
<b>Sodio sérico</b>			137.0	134.0	145.0
<b>pH urinario</b>			6.0	5.0	8.0
<b>pH sérico</b>			7.4	7.33	7.57
<b>Variables medibles</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Mediana</b>	<b>Val min</b>	<b>Val max</b>
<b>Anión Gap sérico</b>	12	57.1	16.1	13.1	19.3
<b>Anión Gap urinario</b>	4	19.0	22.33	-64.45	129.0
<b>Hiper calciuria</b>	1	4.7			

Se realizó la prueba de furosemida a los 21 pacientes de los cuales 5 (23.8%) pacientes no acidificaron a un mínimo pH urinario de 5.0. Dado que ningún paciente cumplía los criterios suficientes para confirmar diagnóstico de Acidosis Tubular renal, no se inició manejo con solución alcalinizante, y en los que se había suspendido previamente a la realización de las pruebas, se continuó sin manejo, previa firma de consentimiento informado, y se realizó intervención nutricional.

Una paciente presentó acidosis metabólica con anión gap sérico normal SIN hipercloremia e incapacidad para acidificar la orina, también se documentó la presencia de múltiples alergias alimentarias y desnutrición. Está pendiente la evaluación al mes de intervención nutricional para determinar si mejoró el bicarbonato sérico.

Se tiene seguimiento al mes en nueve pacientes (42.8%) de los 21 ingresados en el estudio, de los cuales 6 (66,6%) pacientes ya no presentaban acidosis metabólica, con valor de p para bicarbonato 0,01, el cual es altamente significativo, (Gráfico 1); y un valor



de p para Cloro 0,16, que no es estadísticamente significativa, pero ningún paciente presentó hipercloremia ni al inicio o al mes de intervención (Gráfico 2).

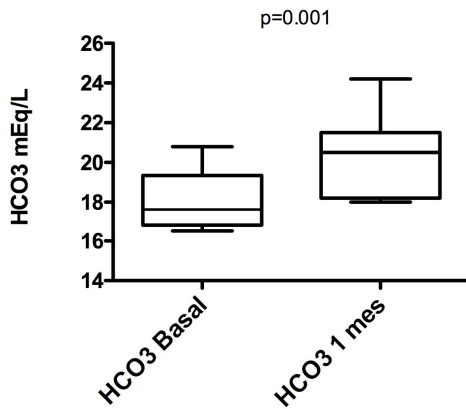


Gráfico 1

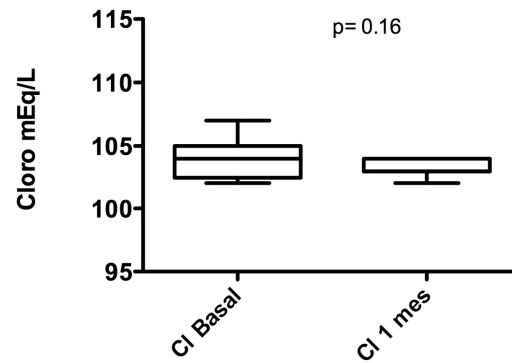


Gráfico 2

Tres pacientes (33.3%) continuaron con pH urinario ácido, y con tendencia a la ganancia de peso en los 9 pacientes (100%), pero sin diferencia significativa en la talla, y al aplicar t pareada con un valor respectivamente de p de 0.12 y 0,10, los cuales no son estadísticamente significativos (Gráficos 3 y 4). Sin embargo, se debe tener en cuenta que sólo es un mes de intervención nutricional tiempo no apto para una evaluación adecuada en las medidas antropométricas dado que para que estas sean significativas se debe tener aproximadamente un tiempo de 3 meses.

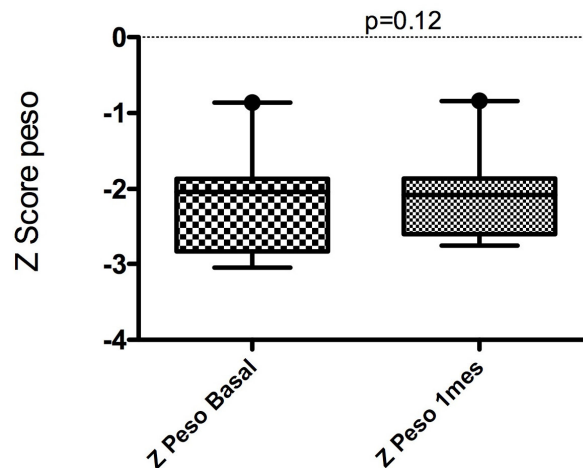


Gráfico 3

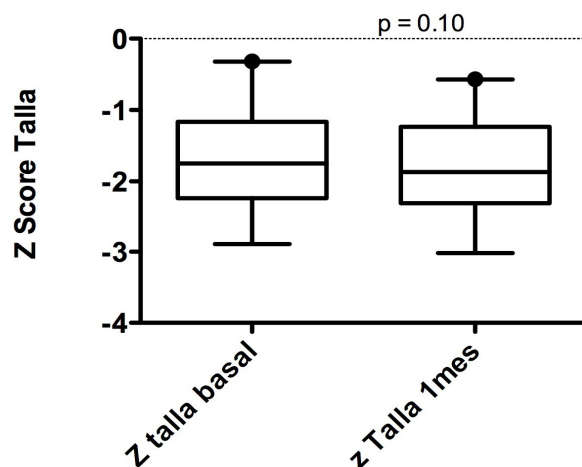


Gráfico 4

Al mes 4 pacientes (44.4%) persisten con acidosis metabólica, no hipercloremia con pH urinario mayor de 5,5 pero con ganancia de peso con la intervención nutricional; y 1 paciente con anión Gap sérico elevado, el cual aún se encuentra en estudio. Está pendiente realizar nuevamente pruebas de acidificación tubular al tener recuperación nutricional adecuada la cual debe ser mínimo de 80% del valor de peso para la talla.

Tabla 4. Cuadro comparativo basal y al mes de la intervención nutricional					
	Inicial		Al mes		p
	Media	DS	Media	DS	
Z score peso	-2.21	+/- 0.69	-2.11	+/- 0.59	0.12
Z score talla	-1.66	+/- 0.77	-1.81	+/- 0.73	0.10
HCO <sub>3</sub> /CO <sub>2</sub> total	18.0	+/- 1.49	20.3	+/- 2	0.01
Cloro sérico	104.0	+/- 1.65	103.3	+/- 0.73	0.016
pH urinario	5.6	+/- 0.82	5.7	+/- 0.63	

## DISCUSIÓN:

La Acidosis Tubular Renal es una enfermedad hereditaria con pocos casos reportados en la literatura, lo cual se confirma con el estudio de estos 21 pacientes donde ninguno tuvo criterios completos para diagnóstico de ATR.

Encontramos que 16 (76.2%) pacientes no presentaban alteración de los mecanismos de acidificación tubular, y 5 (23.8%) de ellos con incapacidad de acidificar la orina con la prueba de furosemda, pero sin cumplir otros criterios de ATR, por lo cual consideramos

que puede deberse a desnutrición, Frenk y cols. reportaron en 1969 en los estudios clásicos de recuperación nutricional que los pacientes desnutridos no podían acidificar la orina ante una carga ácida y que la función tubular se recuperaba completamente en forma paralela al estado nutricional (39).

Cabe resaltar que de los pacientes incluidos 12 tenían diagnóstico previo de ATR y suspendieron la terapia alcalinizante, 5 de ellos tuvieron incapacidad para acidificar la orina. De los pacientes que no pudieron acidificar la orina con carga de furosemide 4/5 tenían el Z score de peso menor a 2 desviaciones estándar. Está pendiente realizar una nueva prueba de acidificación una vez que tengan recuperación nutricional. Con esto se evidencia que existe un sobrediagnóstico de ATR, porque ninguno de estos niños cumple con criterios de que la acidosis sea de origen tubular renal, sino que se debe a sintomatología de desnutrición primaria.

Consideramos que con estos resultados preliminares no se puede sustentar una asociación entre ATR y alergia; sin embargo dado que los pacientes con alergia tienen falla de medro, algunos cuadros respiratorios frecuentes con toma de múltiples antibióticos o bien síntomas gastrointestinales como diarrea, estreñimiento e hiporexia, que son variables confusoras para realizar en ellos diagnóstico de ATR, generalmente con exámenes incompletos. Cabe señalar que a pesar de haber sido tratados con alcalinizantes estos pacientes no habían mejorado en el peso y talla, por lo que en estos casos se debe de dar un tratamiento para el padecimiento de base (alergia) y una adecuada intervención nutricional. De hecho, el tratamiento con sales puede alterar una alimentación normal ya que los niños prefieren el consumo de líquidos al de sólidos, además de los daños en la mucosa de tubo digestivo.

El tratamiento alcalinizante tiene muchas implicaciones en la vida del niño y su familia ya que deben recibir un medicamento tres veces al día, con sabor desagradable, que les lastima la mucosa gástrica, en ocasiones requiriendo tratamiento con antiácidos o bloqueadores de bomba de protones para tolerarlos, puede producir vómito, diarrea, daño al esmalte de los dientes y alteración subsecuente en la conducta alimentaria con desarrollo de ansiedad en los niños y los padres.

Es importante como pediatra conocer la ATR como una causa tratable de falla de crecimiento, pero al mismo tiempo saber identificar otras causas más frecuentes de falla en crecimiento y tener claro los criterios diagnósticos de esta entidad. En caso de presentar dudas respecto al diagnóstico, considerar la realización de pruebas de acidificación tubular con el fin de confirmar el diagnóstico de ATR.

## **CONCLUSION**

- Ningún paciente cumplió criterios diagnósticos de ATR ya que ninguno tuvo hipercloremia

- Todos tuvieron acidosis metabólica leve, con pH sérico normal
- No existe asociación entre alergia alimentaria y acidosis tubular renal
- Es frecuente que los niños alérgicos sean mal diagnosticados como con ATR
- El defecto en la acidificación se observó en los pacientes que tenían muy afectado el peso, está pendiente realizar una nueva prueba de acidificación urinaria una vez alcanzado al menos el 80% del peso para la talla
- Nueve pacientes que han completado el mes de seguimiento, mejoraron en peso, talla y en cifras de bicarbonato sérico únicamente con una intervención nutricional apropiada y SIN tratamiento alcalinizante.
- Se debe dar el beneficio de una intervención nutricional individualizada por tres meses a los pacientes con acidosis metabólica sin ATR, antes de considerar el uso de alcalinizantes.
- No se ha demostrado que el uso de alcalinizantes mejore el crecimiento en estos pacientes
- Se debe tener claro conocimiento de los criterios diagnósticos de ATR para evitar el sobrediagnóstico y de esta forma los efectos secundarios del tratamiento así como la realización de exámenes innecesarios.
- Es necesario estudiar los efectos a largo plazo que tiene el tratamiento con sales en niños que no las requieren

### **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

	2012							2013				
	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY
Realizar Protocolo			XX	XX								
Recolección de pacientes y revisión de expedientes					XX	XX	XX					
Recolección de datos y realización de exámenes								Xx	xx	xx	xx	
Análisis											XX	XX
Presentación y difusión de resultados finales												XX

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

- Se trata de resultados preliminares y no contamos con el seguimiento al mes en todos los pacientes
- No realización de estudios de alergia para confirmar el diagnóstico de alergia alimentaria por falta de recursos en todos los pacientes
- Sesgo en la medición por errores en el gasómetro o aparatos de mediciones utilizados para la realización de los exámenes diagnósticos
- Sesgo al momento de evaluar la respuesta al tratamiento inicial por múltiples causas como falta de apego al tratamiento, presencia de otras enfermedades como reflujo gastroesofágico, malformaciones anorectales, y otras que impidan la adecuada ganancia ponderal.
- Dada la ansiedad que presentan los padres en un inicio no hay un buen apego al tratamiento dietético recomendado, el cual mejora con las visitas periódicas en las cuales se proporciona orientación alimentaria y con la evidencia de la mejora de la sintomatología y del crecimiento en sus hijos.

## **PERSPECTIVAS A FUTURO**

- Continuar con el estudio de seguimiento
- Documentar la normalización en las pruebas de acidificación urinaria al recuperar el estado nutricional

## **REFERENCIAS:**

1. Stover EH, Borthwick KJ, Bavalia C, Eady N, Fritz DM, Rungroj N, et al. Novel atp6v1b1 and atp6v0a4 mutations in autosomal recessive distal renal tubular acidosis with new evidence for hearing loss. *J Med Genet.* 2002; 39:796-803.
2. Bagga A, Sinha A. Evaluation of renal tubular acidosis. *Indian J Pediatr.* 2007; 74:679-86.
3. Chan JC, Scheinman JI, Roth KS. Consultation with the specialist: Renal tubular acidosis. *Pediatr Rev.* 2001; 22:277-87.
4. Fry AC, Karet FE. Inherited renal acidoses. *Physiology (Bethesda).* 2007; 22:202-11.
5. García de La Puente S. Acidosis tubular renal. *Acta Pediatr Mex* 2006; 27.
6. Habbig S, Beck BB, Hoppe B. Nephrocalcinosis and urolithiasis in children. *Kidney Int.* 2011; 80:1278-91.
7. Pereira PC, Miranda DM, Oliveira EA, Silva AC. Molecular pathophysiology of renal tubular acidosis. *Curr Genomics.* 2009; 10:51-9.
8. Velasquez-Jones L. Acidosis tubular renal. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2012; 69:502-508.
9. Zuckerman JM, Assimios DG. Hypocitraturia: Pathophysiology and medical management. *Rev Urol.* 2009; 11:134-44.
10. Karet FE. Monogenic tubular salt and acid transporter disorders. *J Nephrol.* 2002; 15 Suppl 6:S57-68.
11. Andreucci E, Bianchi B, Carboni I, Lavoratti G, Mortilla M, Fonda C, et al. Inner ear abnormalities in four patients with drta and snhl: Clinical and genetic heterogeneity. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24:2147-53.
12. Bogdanovic R, Basta-Jovanovic G, Putnik J, Stajic N, Paripovic A. Renal involvement in primary sjogren syndrome of childhood: Case report and literature review. *Mod Rheumatol.* 2012.
13. Adedoyin O, Gottlieb B, Frank R, Vento S, Vergara M, Gauthier B, et al. Evaluation of failure to thrive: Diagnostic yield of testing for renal tubular acidosis. *Pediatrics.* 2003; 112:e463.
14. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. Pharmacologically-induced metabolic acidosis: A review. *Drug Saf.* 2010; 33:371-91.
15. Sharma AP, Sharma RK, Kapoor R, Kornecki A, Sural S, Filler G. Incomplete distal renal tubular acidosis affects growth in children. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22:2879-85.
16. Garcia Nieto V, Monge M, Hernandez Hernandez L, Callejon A, Yanes MI, Garcia Rodriguez VE. [study of the renal acidification capacity in children diagnosed of idiopathic hypercalciuria]. *Nefrologia.* 2003; 23:219-24.
17. Munoz-Arizpe R, Escobar L, Medeiros M. Sobre-diagnóstico de acidosis tubular renal en México. *Rev Invest Clin.* 64:399-401.

18. Guadarrama O, Medeiros M. Acidosis tubular renal en el hospital infantil de Mexico: Prevalencia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y respuesta al tratamiento. *Nefrologia Pediatrica*. Vol. Especialidad. Mexico DF: UNAM; 2011.
19. Wang J, Sampson HA. Food allergy. *J Clin Invest*. 2011; 121:827-35.
20. Yawn BP, Fenton MJ. Summary of the niaid-sponsored food allergy guidelines. *Am Fam Physician*. 2012; 86:43-50.
21. Diagnóstico y tratamiento de la alergia alimentaria en niños. Evidencia y recomendaciones. Vol. Guia Clinica IMSS-495-11. Mexico: Secretaría de Salud; 2011.
22. Wong CK, Tsang CM, Ip WK, Lam CW. Molecular mechanisms for the release of chemokines from human leukemic mast cell line (hmc)-1 cells activated by scf and tnf-alpha: Roles of erk, p38 mapk, and nf-kappab. *Allergy*. 2006; 61:289-97.
23. Nagai K, Fukushima T, Oike H, Kobori M. High glucose increases the expression of proinflammatory cytokines and secretion of tnfa and beta-hexosaminidase in human mast cells. *Eur J Pharmacol*. 2012; 687:39-45.
24. Semeniuk J, Wasilewska J, Kaczmarski M. Serum interleukin - 4 and tumor necrosis factor alpha concentrations in children with primary acid gastroesophageal reflux and acid gastroesophageal reflux secondary to cow's milk allergy. *Adv Med Sci*. 2012:1-9.
25. Kim Y, Kim K, Park D, Lee E, Lee H, Lee YS, et al. Histone deacetylase 3 mediates allergic skin inflammation by regulating expression of mcp1 protein. *J Biol Chem*. 2012; 287:25844-59.
26. Marks SD, Shah V, Pilkington C, Tullus K. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 correlates with disease activity in lupus nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25:2283-8.
27. Li L, Huang L, Sung SS, Vergis AL, Rosin DL, Rose CE, Jr., et al. The chemokine receptors ccr2 and cx3cr1 mediate monocyte/macrophage trafficking in kidney ischemia-reperfusion injury. *Kidney Int*. 2008; 74:1526-37.
28. Grandaliano G, Gesualdo L, Ranieri E, Monno R, Montinaro V, Marra F, et al. Monocyte chemotactic peptide-1 expression in acute and chronic human nephritides: A pathogenetic role in interstitial monocytes recruitment. *J Am Soc Nephrol*. 1996; 7:906-13.
29. Gluhovschi G, Gluhovschi C, Bob F, Velcirov S, Trandafirescu V, Petrica L, et al. Immune compartments of the nephron in relation to the immune system. *Rom J Intern Med*. 2010; 48:17-31.
30. Gluba A, Banach M, Hannam S, Mikhailidis DP, Sakowicz A, Rysz J. The role of toll-like receptors in renal diseases. *Nat Rev Nephrol*. 2010; 6:224-35.
31. Segerer S, Schlondorff D. B cells and tertiary lymphoid organs in renal inflammation. *Kidney Int*. 2008; 73:533-7.
32. Lee SB, Kalluri R. Mechanistic connection between inflammation and fibrosis. *Kidney Int Suppl*. 2010:S22-6.
33. Bojorquez-Ochoa A, Morfin-Maciel BM, Garcia-Caballero R, Hernandez T, Barbosa C, Zaltzman-Girsevich S. Prevalence of sensitization to inhaled and food allergens

- in a group of children with primary renal tubular acidosis. *Rev Alerg Mex.* 2011; 58:87-92.
34. Laforenza U, Miceli E, Gastaldi G, Scaffino MF, Ventura U, Fontana JM, et al. Solute transporters and aquaporins are impaired in celiac disease. *Biol Cell.* 2010; 102:457-67.
  35. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 1987; 34:571-90.
  36. Schwartz GJ, Furth SL. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22:1839-48.
  37. Schwartz GJ, Haycock GB, Spitzer A. Plasma creatinine and urea concentration in children: Normal values for age and sex. *J Pediatr.* 1976; 88:828-30.
  38. Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25:403-13.
39. Ramos Galván R y Col. *Desnutrición en el niño.* Ediciones HIMFG. México D.F 1969. Pag 143-163
40. Burges Hector y Col. *Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana.* Editorial Pamer. México 2008
41. *Nutriología Médica.* Touissant, MG, Capitulo Desnutrición Energetico-proteínica. Funsalud y Editorial médica Panamericana. México D.F



PROTOCOLO ATR Y ALERGIAS

Fecha de ingreso:

Nombre:

Registro:

Fecha de Nacimiento:

Edad:

Peso

P:E

Talla

T:E

Historia Clínica:

Peso al nacer:

Edad Gestacional:

Antecedentes:

Momento de detención del Crecimiento:

Recibió tratamiento con Alcalinizantes:

Laboratorios Iniciales:

- Gasometría Venosa:  
pH            PCO2            PO2            HCO3            Lactato
- Química Sanguínea:  
Creatinina            BUN            Na            K+            Cl            CO2T
- EGO:  
pH            DU            Otros hallazgos
- Electrolitos Urinarios:  
Na            K            Cl            Ca            HCO3            CrU
- Calciuria
- USG renal
- IgE
- Prueba de Acidificación con Furosemda:  
Dosis:  
pH inicial:  
pH posteriores a la toma:

Tratamiento actual:







